FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966 N° 366

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

par

Alain GOGUEL
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Chef de Clinique - Assistant des Hôpitaux
né le 25 Septembre 1934 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 18 Mai 1966

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES LEUCÉMIES BENZÉNIQUES

sur 47 observations, dont 44 cas observés
dans la région parisienne entre 1950 et 1965

Président : Monsieur Jean BERNARD, professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544321_0014

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année [illegible] N° [illegible]

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

[illegible]

par

[illegible]

[illegible]

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES LEUCÉMIES BENZÉNIQUES

[illegible]

Président : [illegible]

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

par

Alain GOGUEL
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Chef de Clinique - Assistant des Hôpitaux
né le 25 Septembre 1934 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 18 Mai 1966

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES LEUCÉMIES BENZÉNIQUES

sur 47 observations, dont 44 cas observés
dans la région parisienne entre 1950 et 1965

Président : Monsieur Jean BERNARD, professeur

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.) Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Pièdelièvre (R.) Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . Georges BROUET
1er Assesseur. . . . . Daniel BARGETON
2e Assesseur. . . . . Jean GOSSET

PROFESSEURS.

CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires : MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biochimie médicale	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
Biophysique médicale	DOGNON (A.)
-------	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (H.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Mibrobiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT(L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
-------	KUSS (R.)
-------	VERNE (J.M.)
Pathologie exotique	N ....
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (P.)

Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
--------	BRICAIRE (H.)
--------	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N ....
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
-----	LEVY (Melle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-----	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologie	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
--------	DREYFUS (J.Cl.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
-------	RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
----	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
-----	GOUGEROT (L.)
-----	ROUCAYROL (J.Cl.)
-----	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

<u>CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES</u>

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique	(Broussais)	SOULIE (P.)
-------	(Boucicaut)	LENEGRE (J.)
Clinique chirurgicale	Beaujon	LORTAT JACOB (J.)
-------	Beaujon	N ....
-------	Cochin	LEGER (L.)
-------	Hôtel Dieu	PATEL (J.)
-------	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
-------	Salpétrière	SICARD (A.)
-------	TENON	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	Cochin	MERLE D'AUBIGNE
------- ----- ----------	Foch	PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	Enfants Malades	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)

.../

Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique Médicale Bicêtre	DEPARIS (M.)
---- Broussais	MILLIEZ (P.)
---- Cochin	BROUET (G.)
---- Hôtel Dieu	BARIETY (M.)
---- Lariboisière	SEZE (S. de)
---- PITIE	DREYFUS (G.)
---- Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
---- Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANCON
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Clinique obstétricale Baudeloque	LACOMME (M.)
------ Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel Dieu)	OFFRET (G.)
------ Cochin	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent de Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
------ (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
-------- (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
-------- (Pitié)	RAMBERT (P.)
-------- (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRE (R.)
——	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
——	BOUR (H.)
——	GROSSIORD (A.)
——	LAMBLING (A.)
——	LAUNAY (Cl.)
——	PAYET (M.)
——	PERRAULT (M.)
——	SIGUIER (F.)
——	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto rhino-laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
——	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
——	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.)
——	GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.)
——	GREMY (Fr.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.)
Pathologie Chirurgicale	RUDLER (J.)

PROFESSEUR ASSOCIE

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Melle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.) LAURENT (H.) LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.) FORGET (F.) Mlles DUROZOY (M.F.) ROBERGE (D.) Dr. SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MES FILLES

Que mes Maîtres dans les Hopitaux :

Monsieur le Professeur Jacques BOUSSER
Monsieur le Professeur Daniel CHRISTOL
Monsieur le Professeur Bernard DUPERRAT
Monsieur le Professeur Vic DUPONT
Monsieur le Professeur Etienne FOURNIER
Monsieur le Professeur Pierre MOLLARET
Monsieur le Docteur Marcel MORIN
Monsieur le Professeur Maxime SELIGMANN
Monsieur le Professeur Robert WORMS

trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude pour l'enseignement qu'ils m'ont dispensé

Je remercie Monsieur le Docteur André CAVIGNEAUX
Médecin Chef du Service des Maladies Professionnelles
de la Sécurité Sociale (Région Parisienne)

Ce travail n'a été possible que grâce à sa bienveillance

A Monsieur le Professeur JEAN BERNARD

Professeur à la Clinique des Maladies du Sang
de la Faculté de Médecine de Paris

Qui a inspiré cette thèse et a bien voulu
en accepter la présidence

En témoignage de mon admiration et de
mon profond respect

A Monsieur le Professeur MICHEL GAULTIER

Professeur à la Clinique Toxicologique de la
Faculté de Médecine de Paris

Qui m'a fait aimer la médecine, et découvrir
la pathologie professionnelle

En témoignage de mon affectueuse et respectueuse
reconnaissance

INTRODUCTION

On peut distinguer dans l'histoire de l'analyse des rapports entre leucémie et benzolisme plusieurs périodes :

La première période, d'information simple, a duré jusqu'à la deuxième guerre mondiale. Différents auteurs ont insisté sur les dangers du benzol, et sa responsabilité probable dans les leucémies des sujets exposés.

Des observations de leucémies aiguës(LE NOIR et CLAUDE,1897), de leucémies myéloïdes (P.E.WEIL,1932), de leucémies lymphoïdes chroniques (FALCONNER,1933), de proliférations tumorales même (J.BOUSSER,1947)ont été successivement rapportées.

La deuxième période est médico-légale. Malgré l'absence de certitude scientifique, au bénéfice du doute, l'apparition d'une leucémie chez un travailleur exposé aux vapeurs de benzène entraîne droit à réparation. Le cadre légal des maladies professionnelles est créé, avec gratuité des soins et prestations spéciales aux ayants-droit. La Législation du Travail a permis depuis 20 ans un énorme effort de prévention et a entraîné l'accumulation de nombreux documents.

On peut se demander si l'examen des documents aujourd'hui disponibles permet de préciser les relations entre hémopathies malignes et benzol. Peut-on séparer des leucémies "naturelles" et des leucémies du benzol, ou opposer une morbidité leucémique de base et une morbidité leucémique benzolique ?

Quitte, si une telle démarche s'avère infructueuse, à tenter de préciser par quelle voie on pourra amasser des documents plus précis qui permettront un jour de résoudre ces problèmes.

Nous entendrons par leucémie benzénique la coïncidence ou la succession de deux faits d'ordres bien différents : d'une part, une maladie, la leucémie et, d'autre part, un risque toxique : exposition réelle et durable à des vapeurs de benzène. Il n'y a au départ dans ce rapprochement qu'une constatation de faits.

Pour passer de cette relation "coïncidence" à un enchaînement pathologique, relation de cause à effet, il faudrait pouvoir montrer que l'ensemble des leucémies d'une population exposée au risque benzénique est différent de l'ensemble théorique des leucémies que l'on s'attendrait à observer sur cette même population.

Théoriquement, on pourrait comparer les incidences leucémiques de cette population exposée et de l'ensemble de la population. Nous verrons que nous connaissons mal le groupe des "leucémies benzéniques" et très mal la population exposée de laquelle il est issu.

On peut aussi tenter d'analyser les formes cliniques à la recherche d'anomalies de répartition, de modalités évolutives particulières propres à ces leucémies benzéniques. Encore que, dans ce cas, on puisse toujours évoquer une traduction particulière d'une maladie liée au terrain sans que ce terrain joue un rôle dans le déclenchement de la maladie. Reste que nous rencontrons des enchaînements pathologiques tout-à-fait particuliers et qui semblent, sinon exclusifs, du moins particulièrement fréquents dans ce groupe des leucémies benzéniques.

Réciproquement, une relation de cause à effet entre benzolisme et leucémie entraînerait dans la population exposée l'apparition de leucémies "supplémentaires" par rapport à celles correspondant à l'endémie leucémique "normale".

Ces leucémies supplémentaires peuvent être strictement identiques aux leucémies "normales", il en résulte une augmentation simple de l'endémie leucémique.

Elles peuvent aussi avoir des modalités évolutives particulières. Il y a superposition de deux populations différentes de leucémies.

On peut concevoir que ces leucémies "supplémentaires" ne se développent que sur un terrain hématologique préalablement franchement lésé, les leucémies benzéniques constituant alors l'homologue du cancer des cicatrices.

M A T E R I E L

Ayant vu les mêmes malades alternativement dans des services d'hématologie et aux consultations de pathologie professionnelle, nous nous sommes efforcés de faire une ébauche de recensement des leucémies benzéniques reconnues chez des travailleurs de la région parisienne, entre 1950 et 1965.

Une revue de la littérature nous a permis de retrouver une série d'observations postérieures à la mise au point de Jean BERNARD et L. BRAIER au Congrès d'Hématologie de 1950.

Nous avons examiné les archives hospitalières de nos maîtres (Professeur Jean BERNARD, Professeur J.BOUSSER, Professeur M. GAULTIER), mais la recherche de dossiers correspondant à une aussi longue période se heurte à d'énormes difficultés quand il n'existe pas de classement rigoureux par diagnostic, c'est-à-dire pour de nombreuses années d'archives; elle est souvent rendue impossible par la destruction des documents.

Nous avons enfin utilisé les dispositions légales de réparation des maladies professionnelles, et précisément du benzolisme, dans le cadre de la médecine du travail, en partant des dossiers des malades de la région parisienne pris en charge au titre du tableau IV des maladies professionnelles, et en recherchant parmi eux les évolutions leucémiques. Entre la mise en place de la médecine du travail, 1947 à 1950, et l'année 1965, les dispositions légales de prise en charge en maladies professionnelles (M.P.) des leucémies ont varié:

le délai maximum, entre la fin de l'exposition au risque toxique et le début de la leucémie, est passé de 3 ans avant 1960, à dix ans ensuite. Ces délais précisent les limites d'une tentative de recensement par ce moyen.

Nous n'avons ainsi retrouvé qu'une partie des observations antérieurement publiées. Les observations publiées à Paris et non retrouvées doivent alors correspondre, soit à des malades pris en charge en M.P.par des Caisses de Sécurité Sociale non parisiennes, soit à des malades non pris en charge en maladie professionnelle parce que les délais entre exposition et leucémie étaient supérieurs aux délais légaux, parce que le malade n'était pas assuré social, ou parce que le médecin a omis de tenter de les faire bénéficier d'une telle prise en charge; soit enfin correspondre à des erreurs matérielles ou pertes de dossiers.

Nous avons regroupé une série d'observations d'hémopathies malignes "benzéniques" non publiées pour la plupart des - quelles nous avons pu nous reporter à des dossiers d'hospitalisation . Si les hospitalisations des leucémies chroniques se font le plus souvent dans des services spécialisés, il n'en est pas - et surtout, il n'en était pas - de même pour les leucémies aiguës, où un début brutal ou dramatique a souvent entraîné une admission dans l'hôpital de la circonscription. C'est dire que nous devons remercier l'ensemble des Médecins Hospitaliers, des Médecins de la Sécurité Sociale et des Médecins du Travail de la région parisienne qui ont de fait contribué à ce mémoire.

Les observations ainsi réunies constituent la base de ce travail. Différents recoupements permettent de penser que de nombreuses observations de " leucémies benzéniques"ont échappé à ce recensement.

Par contre, nous avons recueilli plusieurs observations de leucémies benzéniques dont nous ne tiendrons pas compte, parce que ne correspondant pas à des travailleurs de la région parisienne.Enfin, plusieurs leucémies, peut-être benzéniques, décelées en 1965 ne figurent pas ici, les enquêtes sur la réalité du risque n'étant pas terminées.

PREMIERE PARTIE

LEUCEMIES BENZENIQUES

A - LEUCEMIES MYELOÏDES CHRONIQUES

B - LEUCEMIES LYMPHOÏDES CHRONIQUES

C - LEUCEMIES AIGUËS

D - ERYTHROLEUCEMIES

E - EXPOSITIONS BENZENIQUES DE CES LEUCEMIES

F - OBSERVATIONS : L.M.C. I - XIII
L.L.C. XIV - XXI
L.A. XXII - XLIV
Divers XLV - XLVIII

A - LEUCEMIES MYELOIDES CHRONIQUES

Les leucémies myéloïdes chroniques rapprochées d'une exposition benzénique sont rares dans la littérature depuis le cas princeps de P.E.WEIL en 1932. Jean BERNARD et L.BRAIER au Congrès d'Hématologie de 1950 en citaient 5 cas (8). Il y en a plus de 15 publiés actuellement, inégalement étudiés, dont trois cas parisiens correspondant à la période à laquelle nous nous limitons (tableau I) (12,83,133,78). Plusieurs observations font état d'une discrète hyperleucocytose dans les trois années précédant l'éclosion de la leucémie. TOLOT décrit un héliograveur dont l'hémogramme de 56-59 mon - trera de 12.000 à 16.400 G.B., avec une myélémie atteignant 4 p.100, avant la flambée de leucémie myéloïde chronique, à 300.000 G.B. avec thrombocytose (133) J.BOUSSER a publié deux peintres au pistolet longtemps suivis pour une hyperleucocytose virant en quelques années à la leucémie myéloïde chronique, les rapprochant de deux cas analogues de la littérature (12). Ces cas sont donc souvent un bon moyen d'étude du stade de début de la leucémie myéloïde chronique, par l'existence d'une surveillance hématologique antérieure.

Après cette longue phase prodromique, l'évolution est rarement très longue, avec généralement transformation aiguë terminale.

Des dossiers examinés, nous avons retenu 13 cas où l'exposition benzénique est franche (nous avons rejeté un dossier,où si l'exposition benzénique est nette, des anomalies hématologiques sont constatées dès le premier hémogramme, soit après 4 mois d'exposition; ce cas est pourtant légalement justiciable d'une prise en charge en M.P.)

Dans deux des dossiers retenus, on ne retrouve pas tous les éléments qui auraient permis d'éliminer formellement une splénomégalie myéloïde, évoluant dans un cas vers la transformation aiguë (obs. III et VIII).

Les cas se répartissent comme suit : 3 femmes et 10 hommes; deux sujets sont actuellement vivants, les autres sont morts, deux entre 20 et 29 ans, un autre entre 30 et 39 ans, 5 entre 40 et 49 ans, 2 entre 50 et 59 ans, un entre 60 et 69 ans.

La durée moyenne d'évolution est de 3,7 années. L'évolution la plus courte a duré huit mois (obs. XI); c'était une leucémie myéloïde chronique typique avec, au début , 392.000 GB, 3 à 4.000.000 d'hématies et 200.000 plaquettes; la rate atteignait l'ombilic. D'emblée, la maladie a été peu sensible au MYLERAN, imposant bientôt la radiothérapie splénique. Une transformation aiguë précoce a écourté l'évolution, entraînant une thrombopénie à 30.000 et bientôt une hémorragie méningée mortelle.

L'évolution la plus longue a été de 7 ans, dans un cas bien toléré, peu évolutif, et où la discussion reste ouverte avec une splénomégalie myéloïde (VIII). Mais la plupart des évolutions se font en 3 ou 4 ans.

La splénomégalie a été précoce et importante dans 5 cas. Les tableaux hématologiques initiaux sont peu variés: discrète atteinte de la lignée rouge, 3 cas seulement ont une numération à moins de 4 M. d'hématies, mais plus de 3,4 M, pas d'atteinte plaquettaire initiale, grande variabilité de la leucocytose de 22 à 392.000 ! Cinq fois, on a assisté à des thrombocytoses secondaires dépassant 600.000, atteignant 980.000 ou 1 M., des thrombopénies accompagnent les transformations terminales.

La sensibilité au traitement est le plus souvent d'abord satisfaisante. Dans deux cas, elle a été d'emblée très médiocre. Dans 5 cas, une transformation aiguë a marqué la fin de l'évolution (blastes médullaires 20 à 90 p.100). Dans une observation, ces blastes ont une morphologie et une cytochimie typiques de lymphoblastes (X). Un malade est mort d'hémorragie que l'on peut interpréter comme accident du MYLERAN.

Les expositions benzéniques sont variables. Dans deux cas, leur courte durée (1 an) lors des premières constatations hématologiques rend l'imputabilité discutable. Dans les 11 autres cas, l'exposition a duré 2 fois 3 ans, et en moyenne 10 ans.

On retrouve 7 fois l'usage du pistolet de peintre, à côté de risques divers : colles, imperméable, sériographie, héliogravure, carburant utilisé comme solvant.

LEUCEMIES MYELOÏDES CHRONIQUES ANTERIEUREMENT PUBLIEES

TABLEAU I

AUTEURS	Date Publ.	Age	Sexe	G.R.10^6	Leucocytes	Clinique	Observations
WEIL	1932	62	F	1,0	68.000		15 ans de risque
SABUZE	1937	20	M	2,7	400.000		
SABUZE	1937	41	M	2,5	162.000	rate énorme	
HUNTER	1939	56				L.M.C. ou ?	20 ans
ERF	1939	38	M		137.000		
VAN SCHOON HOVEN		41	M			Leucocytose	Cité par BOUSSER
DULONG DE ROSNAY		43	M			Leucocytose	
CHEVALLIER	1942	38	F	2,6	4.200	Odoleucose	D.C.en 15 mois.
MARCHAL	1950	38	F	3,4	109.000		12 ans de risque
BOUSSER	1952	68	M	1,9	148.000	T.A.	Benzénémie 0.2
BOUSSER	1952	32	M	3,6	95.000	Hyperleucocytose 3 ans	Risque 3 ans Peintre pistolet
BOUSSER	1952	55	M	4,15	75.000	Hyperleucocytose	Risque 19 ans Peintre Pistolet
KUHLMANN	1959					L.M.C vite mortelle	Colles au B.
TOLOT MALLEIN	1961	55	M	3,7	300.000		Héliograveur
KAHLER	1961	50	M		23.000		7 ans de risque

LEUCEMIES MYELOIDES CHRONIQUES DE CE TRAVAIL

TABLEAU II

Obs.	Sexe	Age Début	Durée ans	Année Décès	$G.R.10^6$	G.B.	T	Evolution	Métier, Durée
I	M	51	3	1956	3,2	255.000	170.000	T.A. ?	Peintre carrossier -20 ans
II	M	50	4	1959		143.000	976.000		Application de colle
III	M	41	5	1959	4,3	55.000	250.000		Héliogravure - 10 ans
IV	M	38	2	1959	3,9	246.000	210.000	?	Peintre pistolet - 3 ans
V	F	42	3	1959	3,5	172.000	600.000		V. Pistolet - 9 ans
VI	F	30	4	1960	4,5	80.000	320.000	T.A.	Monteuse-câbleuse - 6 ans
VII	M	43	5	1960	3,7	55.000	1 M		Imperméable - 4 ans
VIII	M	48	7	1961	5,3	22.000	240.000	T.A.	Chimiste - 1 an
IX	M	26	3	1963	4,7	67.000		T.A.	Peintre - 10 ans
X	M	37	3	1965	3,6	250.000	200.000	T.A.	Essence méc. - 20 ans
XI	M	29	1	1965	3,4	392.000	200.000	T.A.	Peintre pistolet - 5 ans
XII	F	37			4,5	200.000	260.000		Voisinage
XIII	M	50			3,5	112.000	500.000		Sériographe - 4 ans

B - LEUCEMIES LYMPHOÏDES CHRONIQUES

Dans la littérature les cas de leucémie lymphoïde chronique rapportés à une exposition benzénique sont rares :

TABLEAU III

AUTEURS	Date	Age	Sexe	$G.R.10^6$	G.B.	Observations
FALCONNER	1933	50	M	1,5	100.000	
TARSEU	1933		M			
MALLORY et AL.	1939	12	M	0,9	5/12000	Enfant
DROUET et N	1939		M			
BOUSSER	1950	63	M	1	70.000	Benzénémie:0,150 mg/l
PAINSO et A	1953	48	M			
BOUSSER GUITON	1954	44	M			
L'EPEE	1956		F			vue une fois

(deux de ces cas correspondent au recrutement parisien et à l'époque envisagée).(12, 67)

Cette rareté explique les réticences des auteurs pour voir plus qu'une coïncidence entre l'intoxication benzénique et la leucémie lymphoïde chronique. Tout rapport de causalité est nié par certains. D'autres citent les 3 cas historiques avec une certaine méfiance.

Le nombre de cas que nous avons retrouvé en explorant les dossiers relatifs à une population limitée, et correspondant à une chronologie étroite entre l'exposition benzénique et la leucémie, laisse penser que de nombreux cas passent inaperçus, ou ne sont pas publiés puisque considérés a priori comme des coïncidences fortuites.

Nous avons retrouvé 8 observations où l'exposition benzénique a été certaine, intense et durable :

- sexe : une seule femme sur ces 8 cas, morte à 51 ans.
- décès: quatre malades sont morts à 34, 51, 60 et 69 ans, les autres sont vivants, malades depuis 3 à 5 ans.

Les âges au début de la maladie se répartissent de 33 à 63 ans.

Sur ces 8 leucémies lymphoïdes chroniques, deux seulement ont eu, ou ont, une évolution stéréotypée (2 sujets vivants malades depuis 2 et 4 ans (obs. XVIII et XX).

Les observations XIX et XXI sont remarquables seulement par leur résistance au traitement habituel.

Une forme tumorale a pu un temps faire discuter une lymphosarcomatose, diagnostic finalement non retenu (obs.XV). Trois cas ont évolué de manière aiguë.

Dans l'observation XVI, toute l'évolution s'est faite sur un mode inhabituel, leucémie particulière à grands lymphocytes, véritable forme frontière avec le myélome.

L'observation XVII est celle d'une leucémie lymphoïde subaiguë à grands lymphocytes, avec pancytopénie, mortelle en un an.

L'observation XIV est certainement la plus impressionnante par la succession des tableaux réalisés : d'abord altérations hématologiques déficitaires associées à un ensemble de troubles par intoxication benzénique massive véritablement subaiguë. Amélioration par l'arrêt du travail, puis tableau évoquant une leucémie aiguë. Enfin, évolution lente d'une leucémie lymphoïde chronique à petits lymphocytes. Mort en 7 ans. Même si la leucémie lymphoïde chronique à

début aigu constitue souvent une entité clinique particulière, l'intrication et la filiation au moins chronologique des anomalies déficitaires puis de la prolifération lymphocytaire constituent un argument de poids au dossier des rapports de causalité entre benzolisme et leucémie lymphoïde chronique.

Au total, sur ces 8 cas, 2 évolutions classiques courtes, une forme tumorale, deux formes réfractaires aux traitements, trois formes évoluant, à une période, ou pendant tout leur déroulement, de manière aiguë.

La durée d'exposition benzénique va de 5 à 35 ans, avec 5 ans, 7 ans, 10 ans, toutes les autres étant supérieures à 18 ans.

Nous citerons, en annexe, l'observation d'un travailleur de l'Allier dont nous ne tiendrons pas compte dans les décomptes (obs. XLV).

LEUCEMIES LYMPHOIDES CHRONIQUES DE CE TRAVAIL

TABLEAU IV

Obs.	Sexe	Age Début	Durée	Hémopathie	Sang G.B.	Sang L %	Moelle L %	Risque B., durée
XIV	F	44	7	Déficit L.Sub.LLC	40.000	86 %	85 %	Colles Imper. - 5 ans
XV	M	63	6	LLC tumorale	60.000	97 %		Peintre - 10 ans
XVI	M	60	< 1	LLC AIGUE forme frontière myélome	105.000	87 %		Détacheur - 20 ans
XVII	M	33	1	LLC subaiguë	60.000	97 %	94 %	Magasinier peinture - 7 ans
XVIII	M	48	> 4	LLC paisible	75.000	92 %	88 %	Photograveur - 18 ans
XIX	M	49	> 5	LLC lente réfractaire	87.000	93 %	70 %	P. pistolet - 35 ans
XX	M	53	> 2	LLC Typique	185.000	97 %		Essence - 20 ans
XXI	M	58		LLC réfractaire			92 %	P. pistolet - 30 ans

C - LEUCEMIES AIGUES

En 1950, Jean BERNARD et L. BRAIER présentaient au Congrès de Londres une analyse de 29 cas de leucémies aiguës, antérieurement publiés ou personnels (8). Entre 1950 et 1965, nous avons retrouvé 25 nouveaux cas dans la littérature (y compris les cas limites avec les érythroleucoses). (29, 33, 34, 35, 57, 60, 62, 67, 77, 80, 87, 91, 94, 102, 141, 142).

Sur ces 54 cas, il y a 9 femmes, et 6 fois le sexe n'est pas précisé. Tous les modes cliniques sont représentés avec une majorité de leucémies pauci-leucocytaires ou pauci-leucoblastiques. On retrouve dans les cas publiés entre 1950 et 1965, les caractères sur lesquels Jean BERNARD insistait en 1950. Certaines leucémies ne différent en rien des leucémies aiguës non benzéniques, avec un début brusque ou progressif, l'inconstance de l'hépato-splénomégalie, l'importance de l'anémie et des hémorragies, des formules blanches tantôt leucémiques, tantôt et souvent aleucémiques, une leucoblastose dense et diffuse. D'autres s'écartent de ce schéma :

- par la discrétion de la blastose médullaire, 10 à 20 % de blastes dans une moelle, soit par ailleurs normale, soit en hyperplasie granulocytaire.
- par le respect possible de certains territoires médullaires, au moins transitoirement,
- par la discrétion de l'infiltration blastique extra-médullaire.

Les blastes sont le plus souvent des myéloblastes parfois altérés "paramyéloblastes de Noegeli", mais souvent aussi, ils sont difficiles à classer.

L'étude des altérations hématologiques initiales est très intéressante : l'enchaînement aplasie-amélioration-leucémie, a été particulièrement bien étudié dans les observations de R. GALLINELLI et de R. L. de GOWIN.

R. GALLINELLI rapporte l'observation d'une jeune femme morte à 30 ans. Elle avait été vue en 1957, dans un tableau de grande insuffisance médullaire (hématies 1 M. - leucocytes 4.400, P.N. 44 p. 100, - thrombocytes 24.000) coïncidant avec une grossesse. Un avortement au sixième mois est suivi d'une amélioration hématologique, aboutissant à un équilibre instable (hématies 3 M. - leucocytes 4.400 - thrombocytes 95.000). Huit mois plus tard, une nouvelle grossesse débute. En avril 59, la malade est à nouveau hospitalisée dans un état grave (hématies 2 M. - leucocytes 20.900, P.N. 89 p. 100, blastes 4 p. 100), frottis et biopsie de moelle montrent une infiltration serrée de blastes. Le traitement n'empêche pas l'évolution vers la mort en deux mois. Le risque benzénique avait été massif depuis 16 ans (mastic à 50 p. 100 de benzène !). Les observations de deux jeunes femmes du même atelier atteintes de pancytopénie benzénique attestent de l'importance de l'intoxication (62).

R. L. DE GOWIN rapporte l'histoire d'un peintre exposé au benzol durant 13 ans, qui fit une pancytopénie sévère en 1947, fut perdu de vue jusqu'en 1956, et vit ensuite se développer une hémopathie atypique (anémie, thrombopénie, leucocytose) de 1956 à 1961. En 1962 1963, c'est l'évolution mortelle en un an d'une leucémie aiguë myéloblastique dont on ne peut pas affirmer qu'elle ne soit pas la transformation d'une leucémie myéloïde chronique très atypique, sorte de leucémie myéloïde subaiguë. La signification de la longue phase préleucémique est discutée.(35)

Nous avons retrouvé 23 cas de leucémies aiguës benzéniques chez des travailleurs de la région parisienne, depuis 1950.

- <u>sexe</u> : 3 femmes seulement sur ces 23 cas.
- <u>les âges de décès</u> : se répartissent entre 26 et 68 ans, avec un maximum entre 40 et 50 ans, plus précisément, 2 décès entre 20 et 29 ans, 4 décès entre 30 et 39 ans, 6 décès entre 40 et 49 ans,

6 décès entre 50 et 59, et 5 décès entre 60 et 69 ans.

- répartition : L'étude des années de décès montre 1 à 2 cas par an, sauf en 1951 : cinq décès.

On doit noter deux faits :

- les années 48-50 correspondent à la mise en place des services de médecine du travail, la nouvelle législation est encore ignorée ; il est probable que de nombreux cas ont échappé au signalement pendant les premières années.
- le passage du délai de prise en charge de 3 à 10 ans en 1960.

- PHASES PRE-LEUCEMIQUES

Dans 14 de ces 23 cas, nous avons la notion d'une phase pré-leucémique, ou d'un début progressif d'abord méconnu. Les renseignements que nous possédons sont de valeur très inégale.

Dans l'observation XXVI, on signale ecchymoses et gingivorragies dans les trois années qui précèdent la leucémie. Pas d'hémogramme. Début aplasique pendant 4 mois. Dans deux cas, une altération croissante de l'état général avec au plus une discrète neutropénie précède de 6 mois à 1 an une leucémie paucileucocytaire vite mortelle (XXIX, XXVIII). Deux cas ont débuté par une aplasie, évoluant sur 4 mois ou un an, et précédant une leucémie aiguë paucileucocytaire, mortelle en un à six mois (XXV, XLI).

Mais la notion d'anomalies hématologiques précédant de longue date l'éclosion de la leucémie est certainement la plus intéressante : (tableau III). 4 fois, c'est une anémie (3 fois de 4 ans, 1 fois de 6ans); 2 fois, c'est une leuconeutropénie (évoluant 3 ans, 5 ans).

On note aussi : une éosinophilie durant 8 ans (2 à 6 p. 100) et une hyperleucocytose 6 à 3 ans avant le début d'une leucémie.

Dans certains cas, on évoque facilement une coïncidence (par exemple eczéma pour l'éosinophilie).

A l'opposé, les quatre cas d'anémies préleucémiques sont des plus troublants : d'abord par leur longue durée, inhabituelle dans le cadre des anémies pré-leucémiques ; ensuite par les conditions dans lesquelles elles survinrent, à savoir au cours d'intoxications benzéniques sévères, avec nombreuses défaillances hématologiques dans le même atelier ; enfin, par leur enchaînement avec les troubles leucémiques. Dans ces observations, si l'on veut parler de coïncidences, on est extrêmement gêné pour choisir à quel moment on ne qualifiera plus l'anémie de benzolique mais de pré-leucémique.

- LES LEUCEMIES AIGUES CONSTITUEES

D'emblée, on est frappé par le caractère paucileucocytaire ou paucileucoblastique de la majorité des leucémies observées.

Dans deux cas seulement, l'hyperleucocytose initiale dépasse 40.000. Dans beaucoup d'observations, l'envahissement sanguin est tardif, et partiel. Reste que les cas de leucémies étudiés revêtent tous les aspects possibles, de la cryptoleucose à l'hyperleucocytose franche.

- ETUDE DES LEUCOCYTOSES DE DEBUT

Deux cas ont plus de 100.000 leucocytes lors du diagnostic :

- XXIV = 100.000 - 97 p. 100 de blastes sanguins.
- XLIV = 128.000 - 50 p. 100 de blastes sanguins.

Deux autres observations montrent des hyperleucocytoses franches :

- 39.000 .... 30 p. 100 de blastes médullaires.
- 21.000 .... 55 p. 100 de blastes 84 p. 100 de blastes médullaires.

La moyenne des hyperleucocytoses lors du diagnostic de leucémie, pour les 19 cas restants, est de 5.900.

Neuf numérations initiales montrent moins de 5.000 leucocytes par millimètre cube.

L'envahissement sanguin de début est massif 5 fois (71, 78, 93, 96 et 97 p. 100). Les autres envahissements sont inférieurs à 60 p. 100, et on trouve huit observations où la blastose sanguine est inférieure à 15 p. 100, dont trois cryptoleucémies et deux leucémies ayant évolué pendant une partie de leur évolution comme des érythroleucémies, et dont nous reparlerons.

L'envahissement médullaire au début est total, ou supérieur à 80 p. 100, dans huit cas (trois médulogrammes ne sont pas connus). Parmi les envahissements incomplets, certains se complèteront (XXVI, XLIV), d'autres, ceux des érythroleucémies, resteront partiels (XXVIII et XLIII).

Le caractère des blastes n'a pas toujours pu être précisé. Parfois nous n'avons pas retrouvé de documents suffisants. Il s'agit 12 fois de blastes granuleux, myéloblastes plus ou moins altérés -ou paramyéloblastes-. Quatre fois, il s'agit de lymphoblastes, une fois de blastes monocytoïdes, une fois d'une érythroleucose vraie. Enfin, dans 5 cas, on ne peut dire que blastes non classés.

La signification du taux des hématies est en partie faussée par les transfusions que recevaient certains malades avant que le diagnostic ne soit établi. La moyenne des chiffres connus utilisables est 2.760.000 hématies par millimètre cube. L'évolution traitée dépend des transfusions.

Les chiffres de thrombocytes au début n'ont pas toujours été déterminés et parfois même ils ne sont pas transcrits sur des documents médico-légaux. Nous ne les connaissons que pour dix malades : sept fois les chiffres sont inférieurs à 160.000 dont trois fois inférieurs à 55.000. Une fois, on note 560.000 thrombocytes par millimètre cube dans une leucémie reconnue sur un hémogramme systématique avant tout signe clinique.

L'étude de la <u>durée moyenne d'évolution</u> n'a guère de sens pour une série étalée sur seize ans, vu les progrès thérapeutiques faits pendant cette période. La durée moyenne entre le diagnostic et la mort, (en tenant pour un mois les évolutions très courtes), est de 3,5 mois pour les dix premières observations, de 10 mois pour les dix dernières observations.

Si l'on veut admettre que les anomalies hématologiques préleucémiques ont bien une signification de leucémie au début, à diagnostic impossible, la durée moyenne d'évolution devient 2 ans..!

(1, 9 années pour les 10 premières, 2, 6 années pour les 10 dernières leucémies). Ces durées d'évolution sont tout-à-fait en contradiction avec la durée moyenne d'évolution entre 1950 et 1955 par exemple.

Quatre de ces malades seulement ont bénéficié d'une rémission complète, unique ; elle a duré 2 mois, 6 mois, et deux fois un an.

- <u>RISQUE BENZENIQUE</u>

La réalité d'un risque benzénique massif est formelle dans 19 cas ; exposition à la fois intense et ayant duré plus de 5 ans en moyenne.

Elle doit être discutée dans 4 cas : trois fois parce que le risque toxique n'a existé que pendant un temps limité (moins de deux ans), avec un caractère franc dans un cas (peintre au pistolet, benzénémie 0,15 mg/l), et une intensité moindre dans deux cas (XXX et XXXV). Une fois parce qu'une exposition longue, (15 ans), aurait été de faible intensité, et une à deux fois par semaine seulement. (benzénémie 0,1 mg/l). Exposition peu intense, mais réelle.

- DONNEES ANATOMIQUES

Aucune de nos observations ne comporte de données anatomiques, et c'est logique dans le cadre de notre législation : en effet, la prise en charge, ou la discussion de la prise en charge en Maladie Professionnelle par la Sécurité Sociale, entraîne le plus souvent, lors du décès à l'hôpital, l'information du Commissaire de Police, qui classe le décès "Affaire Judiciaire" et transmet au parquet. Un juge d'instruction est alors choisi, qui désigne un médecin légiste aux fins d'autopsie. Celui-ci opère sans liaison avec l'hôpital, sans connaître l'histoire clinique, et ne pourra que constater les complications terminales, infectieuses ou hémorragiques, voir l'hypertrophie des organes hématopoïétiques. L'étude histologique souffre des longs délais, et la recherche de benzène dans la moelle et les ganglions suppose une liaison efficace et rapide entre le service hospitalier et le médecin légiste, ce qui est trop rarement réalisé .

TABLEAU V

LEUCEMIES AIGUES BENZENIQUES PUBLIEES EN 1950.

(d'après Jean BERNARD, 1950).

Auteurs	Date	Age	Sexe	$H.10^6$	G. B.	Observations
LENOIR et CLAUDE	1897	27	M			évolution en 4 mois.
DELORE ET BORGOMANO	1928		M	0,5	532.000	mort en 1 mois.80 % bl.
MARCHALL	1937		M	1,7	500	nécrose maxil. sup.
TZANCK	1937	39	M	1,4	27.000	LA, autopsie.
UNDRITZ	1938		M		32.500	nécrose muqueuse.
PERRIN	1938	44	F	1,5	1.800	autopsie.
HUNTER	1939	28	M	2,4	147.000	autopsie.
ERF ET RHOADS	1939	38	M		137.000	autopsie.
WEIL ET PERLES	1940	32	M	3	32.000	
MALLORY	1939					autopsie.
PANIAGRA	1942	31	M	1	1.700	
LOEPER - MALLARME	1942	33	M			
PERRIN	1942	49	M			3 ans après A.T.
BERNARD	1942	40	F	1,2	3.800	cryptoleucose. Autopsie.
CHEVALLIER	1942	41	M	2,6	9.700	crypto-odolymphose ?
CHEVALLIER	1942	59	F	1,6	400	crypto-odolymphose ?
VIGLIANI	1943	42	M	0,6	2.200	1 an d'exposition.
RACHNER	1944	33	M	1,8	52.600	chloro-leucémie.
PIERGUIN	1946		F	2,4	23.600	
HEILMEYER	1946	19	M			
LOEPER	1946	30	M		58.000	0,45 mg/l. Bz.
RAYNAUD	1947	37	M		50.000	
BERNARD J.	1949	38	M	1,4	1.800	mort en 10 mois.
BERNARD J.	1949	47	M	1,6	1.600	mort en 8 mois.
BERNARD J.	1949	43	F	1,8	1.200	0,25 mg/l. Bz.
BERNARD J.	1948	40	M	2	2.000	mort en 12 mois.
TZANCK B.	1949	57	M	0,8	4.200	0,14 mg/l. Bz.
MARCHALL	1950	55	M	1,0	2.800	grosse rate.
VAN RAVESTEYN	1941	28	M	1,5	1.700	blastose diffuse.

Manquent dans ce tableau 2 cas de VIGLIANI-SAITA (1943-1945) et 1 cas de DUVOIR (1943, C.R. anatomo-pathologique de leucémie, cas antérieurement publié comme aplasie par BERNARD R. 49).

LEUCEMIES AIGUES PUBLIEES ENTRE 1950 ET 1965

TABLEAU VI

AUTEURS	Date	Sexe	Age	Observations
GALAVOTTI	1950	M		Erythroleucémie
NISSEN	1953	-		Erythrémie
GUITON (BOUSSER)	1956	M	52	Correspond à la période étudiée
GUITON (PATERNI)	1956	F	19	Erythroleucémie
MALLEIN COUTHON	1956	F	44	L.A.M.
-		M	28	L.A.M.
-		M	38	L.A.M.
JUSTIN BESANCON	1959	F	78	Longs délais
MARCHAND	1960	M	29	Etude insuffisante du risque
FOMINA	1962	M	35	Début aplasique
GALINELLI	1963	F	30	Aplasie, grossesse, L.A.
SAITA VIGLIANI	1962	M	29	
SAITA VIGLIANI	-	M	46	
CURLETTO	1962	-	-	L.A.
CURLETTO	-	-	-	Erythroleucémie
LUDWIG	1962	-	-	?
-	-	-	-	?
DE GOWIN	1963	M	57	Aplasie, réparation, leucémie
LARCAN	1963	M	27	Benzène douteux
DE DOMINICUS	1963	F	35	L.A.M. + grossesse
DE DOMINICUS	-	M	41	Aleucie hémorragique
VIGLIANI	1964	M	49	L.A. envahissement partiel
VIGLIANI	-	M	38	L.A. pauci-leucoblastique
DAVID	1964			
KINASHITA	1965	M	49	L.A.M.

ANOMALIES PRELEUCOSIQUES DURABLES

DES LEUCEMIES AIGUES

TABLEAU VII

Obs.	Anomalies préleucémiques	Durée	Leucémies constituées
XXIV	Anémie de 6 à 3 ans avant	3 ans	L.A. 100.000 G.B.
XXXIII	Anémie, Neutropénie (Splénectomie)	4 ans	L.A. paucileucoblastique 2.400, 30 % b.
XXXVII	Anémie	4 ans	L.A.M. 6.200 G.B. 72 % b.
XL	Anémie	4 ans	L.A. envahissement partiel 4.200, 55 % b.
XXXIV	Leucopénie	3 ans	Cryptoleucose
XLIV	Leuconeutropénie	5 ans	L.A.M. 128.000, 50 % b.
XXXVIII	Hyperleucocytose 6 à 3 ans avant	3 ans	L.A.M. envahissement partiel 21.000, 39 % b.

CAS DE LEUCEMIES AIGUES DE CE TRAVAIL

TABLEAU VIII

n° Obs.	Sexe	Age Décès	Durée	Date Décès	Avant la L.A.	Type de L.A.	leucocytose	% bl. sang	% bl. moelle
XXII	M	52	6 mois	1950	Eosinophilie	L.A.M.	11.000	93	100
XXIII	F	49	13 -	1951	Non surveillé	cryptoleucémie	8.000		83
XXIV	M	48	2 -	1951	Anémie		100.000	97	
XXV	M	36	5 -	1951	Aplasie 4 mois		12.000	96	100
XXVI	M	52	10 -	1951	Aplasie Gingivorragie	L.A.M.	6.000	1	29
XXVII	M	53	3 -	1951		L.A.L. (?)	1.700	36	63
XXVIII	M	49	2 -	1952	Altération E.G. 1an	érythroleucémie	3.000	9	15
XXIX	M	53	1 -	1952	Altération E.G. 1an	L.A. monocytose (?)	39.000		30
XXX	M	49	4 -	1953	Neutropénie	cryptoleucémie	5.700	0	100
XXXI	M	56	4 -	1956		envahissement partiel	1.750		
XXXII	M	27	27 -	1959	D. précoce	L.A.M.	8.300	78	90
XXXIII	F	61	1 -	1956	Anémie 4 ans		2.400	30	71
XXXIV	M	45	1,5-	1957	Leucopénie	cryptoleucémie			
XXXV	M	26	1,5-	1958		L.A.M.	10.000	2	54
XXXVI	M	33	9 -	1959		avec myélémie	3.600	33	5 à 36
XXXVII	M	61	11 -	1960	Anémie 4 ans	R.C.	6.200	72	100
XXXVIII	M	34	6 -	1960	Hyperleucocytose	L.A.M.	21.000	39	84
XXXIX	M	68	3 -	1961	Anémie	L.A.M.	21.500	56	70
XL	M	52	1 -	1962	Anémie 1958	L A.L.	4.200	55	42
XLI	M	48	1 -	1962	Aplasie 1 an	L.A.M.	3.600	42	90
XLII	M	37	13 -	1965		L.A.M.	3.800	13	51
XLIII	M	61	6 -	1964		érythroleucémie	3.000	12	7
XLIV	F	61	18 -	1965	Anémie Neutropénie	L.A.M. R.C.	128.000	50	

D - ERYTHREMIES ET ERYTHROLEUCEMIES

Erythrémies et érythroleucémies sont exceptionnelles, puisque DI GUGLIELMO dans son recensement publié en 1962 en trouve 468 cas mondiaux (42). Il relève qu'une intoxication benzolique chronique est parfois retrouvée dans l'anamnèse. Dans le cadre des érythroleucémies, DI GUGLIELMO isole de plus certaines variétées ; la "variété giganto-cellulaire" avec 5 cas liés au benzolisme, d'intenses altérations qualitatives de l'accroissement et de la reproduction des érythroblastes précédant une flambée de leucémie aiguë myéloblastique terminale (40) et "l'érythropathie benzénique aiguë" correspondant aux cas précédents envisagés sous l'angle du benzénisme (41).

Dans ces observations, les altérations des érythroblastes sont tout-à-fait particulières ; grandes tailles atteignant 3 à 5 fois la normale, troubles de la multiplication avec cellules polyploïdes et multinucléées, mitoses tricentriques, parfois inhibition de la mitose en début de métaphase, arrangements chromosomiques en petits grains arrondis comme dans l'empoisonnement expérimental à la colchicine, altérations nucléaires avec fragmentation en blocs de la chromatine, tandis que le cytoplasme reste basophile.

Expérimentalement, les dérivés du benzène (phénols, hydroquinone) sont capables de produire dans des cellules en division ces deux types d'altération (type colchicine, blocage en métaphase et type radiomimétique)(21). Aussi DI GUGLIELMO évoque-t-il la possibilité d'une action directe locale toxique, avec blocage en métaphase par les phénols médullaires dans les érythrémies. Il faut, pour le suivre dans cette interprétation, soit admettre une action du benzène à deux stades bien différents : induction de l'hémopathie maligne, puis sur une érythropoïèse ayant perdu sa régulation propre, effet direct des phénols médullaires; soit ne garder que la deuxième partie de ce schéma.

L'observation de B. GALAVOTTI est tout-à-fait impressionnante. Pendant la période de mise en route d'une fabrication, les 15 ouvriers d'un atelier sont soumis à une intoxication benzénique sévère, à la limite de l'intoxication aiguë. Tous ont bientôt des anomalies hématologiques. L'un deux est particulièrement atteint et développe ensuite un tableau d'érythroleucémie avec altération rapide de l'état général, fièvre, hépatosplénomégalie. Les hémogrammes donnent les résultats suivants :

- 3.600.000 hématies, 2 p. 100 d'érythroblastes basophiles.
  1 p. 100 d'érythroblastes polychromatophiles.
  3 p. 100 de cellules orthochromatiques.

- 34.200 leucocytes dont 19 p. 100 de polynucléaires neutrophiles.
  26 p. 100 de blastes granuleux.

puis :

- 1.800.000 hématies dont 18 p. 100 d'érythroblastes basophiles.
  34 p. 100 d'érythroblastes polychromatophiles.
  9 p. 100 de proérythroblastes.
- 175.000 leucocytes dont 17 p. 100 de blastes avec des éléments myéloïdes immatures d'âges divers.

Le frottis médullaire montre un rapport :

$$\frac{\text{lignée blanche}}{\text{série rouge}} = 0,33$$

22 érythroblastes basophiles
30 érythroblastes polychromatophiles et
5 p. 100 d'érythroblastes en mitose.

L'autopsie montre une activité marquée myélo-érythropoïétique de foie, rate, ganglions et moelle (60).

P. MIESCHER a publié en 1961 une hémopathie ressemblant à une érythromyélose chez un homme de la cinquantaine exposé longtemps au benzol. C'est une panmyélopathie grave et fébrile avec moelle riche, 160 érythroblastes pour 100 blancs, de nombreuses atypies des érythroblastes. L'évolution se fait vers une moelle aplastique et la mort (100).

N.I. NISSEN (1953) a publié une érythroleucémie chez un travailleur exposé au benzène (102).

Erythrémies aiguës et érythroleucémies peuvent être conçues comme deux maladies différentes, ou comme deux stades évolutifs de la maladie érythrémique, voire comme une forme à début particulier de leucémie.

Dans la leucémie aiguë, le passage d'érythroblastes dans le sang à un faible pourcentage est un phénomène banal, relativement fréquent, et qui ne semble pas avoir de signification particulière. Nous l'avons exclu de notre étude.

Dans la série de leucémies aiguës que nous présentons ici, deux cas ont eu une phase évolutive initiale faisant évoquer l'érythroleucémie :

- L..., en début d'évolution, a présenté des accidents infectieux révélateurs d'une pancytopénie. On était frappé par l'anisocytose avec poïkilocytose et hypochromie. Il y avait une discrète myélémie, et dans la moelle, à côté d'une franche myéloblastose, il existait une grande érythroblastose avec majorité d'érythroblastes normaux, mais aussi de nombreux érythroblastes anormaux, de grandes tailles, multinucléés, ou, plus rarement, mégaloblastiques. Sur un frottis très serré, 60 p. 100 d'éléments rouges.
  Quatre mois plus tard, les anomalies de la série rouge persistent avec anisocytose et poïkilocytose, 16 p. 100 de rouges sur les frottis médullaires, des éléments souvent macro- et mégaloblastiques. La blastose médullaire a oscillé entre 20 et 40 p. 100. L'évolution a été mortelle en 6 mois (XLIII).

- L'observation de V..., est presque superposable, avec un déficit des trois lignées, un envahissement leucoblastique très partiel (9 p. 100 dans le sang, 25 p. 100 dans la moelle) et sur le premier frottis médullaire, 136 éléments rouges nucléés pour 100 blancs, dont des méga-érythroblastes, des macroblastes, de nombreux éléments en mitose. L'évolution a duré 2 mois (XXVIII).

Il est bien difficile de préciser s'il s'agit d'érythroleucémies vraies ou de leucémies aiguës myéloblastiques avec réaction inhabituellement intense de la série rouge. Le problème devient insoluble du fait de l'absence de documents anatomiques à la période initiale de la maladie. Mais ces observations correspondent bien à certains tableaux publiés comme érythroleucémie.

E - EXPOSITIONS BENZENIQUES DES LEUCEMIES DE CE TRAVAIL

TABLEAU IX

Activité Professionnelle	L.A.	L.L.C.	L.M.C.	TOTAL
Peintres au pistolet	6	3	5	14
Peintures	3	1	-	4
Héliograveurs	4	-	1	(
Photograveurs	1	1	1	(9
Sériograveurs	-	-	1	(
Teinturerie	2	1	-	(
Argenture de miroir	1	-	-	(10
Collage d'imperméable	3	1	2	(
Divers	3	1	3	7
TOTAL présent travail	23	8	13	44

Nous avons regroupé dans un tableau les expositions toxiques des leucémies retenues dans ce travail. Mais il faut tenir compte des cas antérieurement publiés et correspondant à la Région Parisienne entre 1950 et 1965.

LEUCEMIES BENZENIQUES DE LA REGION PARISIENNE PUBLIEES DEPUIS 1950

TABLEAU X

AUTEURS	Date	Sexe	Age	Type	Activité Professionnelle
GUITON (BOUSSER)	1956	M	52ans	L.A.	
BOUSSER	1952	M	63ans	L.L.C.	Typographo
BOUSSER-GUITON	1954	M	44ans	L.L.C.	
BOUSSER	1952	M	68ans	L.M.C.	Garçon de courses
BOUSSER	1952	M	56ans	L.M.C.	Peintre au pistolet
BOUSSER	1952	M	34ans	L.M.C.	Peintre au pistolet

On peut regrouper l'ensemble des cas en un tableau commun :(T.XIII).

F - OBSERVATIONS

LEUCEMIES MYELOIDES CHRONIQUES

Observations I à XIII pages 33 à 41

LEUCEMIES LYMPHOIDES CHRONIQUES

Observations XIV à XXI pages 42 à 46

LEUCEMIES AIGUES

Observations XXII à XLIV pages 47 à 59

DIVERS

Observations XLV à XLVIII pages 60 à 61

OBSERVATIONS - LEUCEMIES MYELOIDES CHRONIQUES

Observation I

Monsieur P., peintre en carrosserie, né en 1902.

Leucémie myéloïde chronique avec hépato-splénomégalie importante évoluant 3 ans, mal équilibrée par P 32 puis MYLERAN (leucocytes 12.000 à 255.000 - hématies 3.200.000 - thrombocytes 170.000). Aurait été précédée d'une polyglobulie durant un an (? documents incertains).

Décès à 54 ans.

Risque benzénique durant 20 ans, surtout intense pendant la période initiale de l'exposition. M.P.

Observation II

Monsieur B., né en 1905.

Hémopathie complexe évoluant en 3 phases :

- anémie avec myélémie sans splénomégalie en 1955,
- tableau de splénomégalie myéloïde en 1957,
- puis tableau de leucémie myéloïde chronique avec thrombocytémie associée (leucocytes 143.000 - thrombocytes 976.000) en 1958. Le moment exact du décès est inconnu.

Exposition benzénique de durée inconnue, jusqu'en 1954 (colles au benzol, appliquées au pinceau).

Observation III

Monsieur G., héliograveur né en 1913.

Leucémie myéloïde chronique probable évoluant à partir de 1955 avec deux bonnes rémissions sous phosphore radioactif. L'hyperleucocytose n'a jamais dépassé 55.000 globules blancs - hématies 4.300.000 - thrombocytes 250.000. Décès en Décembre 1959 à 46 ans.

Les éléments du dossier ne permettent pas d'éliminer une splénomégalie myéloïde.

Risque benzénique durant depuis 10 ans, intense (bobinier receveur), benzénémie 0,300 mg/l.

Observation IV

Monsieur G., peintre au pistolet, né en 1919.

Leucémie myéloïde chronique avec hyperleucocytose franche découverte chez un homme de 38 ans (leucocytes 246.000, P.N. 56 %, myélocytes 26 %, métamyélocytes 6 %). Deux rémissions importantes sous MYLERAN (Novembre 57 : hématies 3.900.000 - leucocytes 44.000, P.N. 51 %, myélocytes 22 %, métamyélocytes 9 % - thrombocytes 210.000). Evolution écourtée par des accidents hémorragiques mortels, peut-être liés à une transformation aiguë (blastes sanguins 9 % sur 7.200 leucocytes en Août 1958), bien que le dernier hémogramme soit purement myéloïde (Octobre 1958 : hématies 2.600.000 - leucocytes 15.600, myélocytes 42 %, métamyélocytes 4 %, P.N. 20 %, P.E. 2 %, P.B. 22 % - thrombocytes 80.000).

Décès à 40 ans (1959)

Risque benzénique important pendant 3 ans, de cinq à deux ans avant l'anomalie hématologique initiale. Benzénémie 0,03 mg/l en Avril 1957. M.P.

Observation V

Madame F., vernisseuse au pistolet, née en 1915.

L.M.C. évoluant chez une femme jeune, sur un mode subaigu, vers la mort en 28 mois (1959), à l'âge de 44 ans.

Découverte à l'occasion d'une asthénie intense, d'hémorragies intestinales, baisse de l'acuité visuelle avec hémorragie rétinienne.

Examen somatique normal, pas de splénomégalie, leucocytes 172.000 dont P.N. 71 %, promyélocytes 17 %, myélocytes 17 % - hématies 3.500.000 - thrombocytes 325.000) Traitement : 4 MYLERAN.

L'évolution a été remarquable par :

- la discrétion de la splénomégalie d'apparition tardive.
- la rapidité des remontées leucocytaires à chaque relâchement de la thérapeutique ; rechutes myéloïdes aux 8e et 14e mois.
- l'apparition dans les 10 derniers mois d'une hyperplaquettose atteignant 600.000.
- l'intensité de l'atteinte de l'état général à partir du 20e mois :
  - amaigrissement massif
  - fièvre
  - vomissements et diarrhée qui font rechercher sans succès une mitose profonde ou une tuberculose.

Cette véritable cachexie fébrile a entraîné la mort alors que l'état hématologique était stable (hémoglobine 11 g
(leucocytes 18.400 dont P.N. 99 %
(lymphocytes 1 %
(thrombocytes 600.000,
10 jours avant la mort.

Risque benzénique pendant 9 ans : 6 ans aide chimiste, 10 ans avant le début - 3 ans vernisseuse au pistolet, 6 ans avant le début.

N'a pas été considérée comme maladie professionnelle légale, les délais de prise en charge étant alors de3 ans. (JB 5 637).

Observation VI

Madame F., monteuse cableuse, née en 1926.

Leucémie myéloïde chronique, évoluant chez une femme jeune en 4 ans sur un mode classique, avec une splénomégalie peu importante, régression partielle sous MISULBAN, reprise de l'évolution, transformation aiguë terminale. Décès à 34 ans (1960).

le 3/10/1956 :	hématies	4.500.000
	leucocytes	61.200
	granuleux	80 %
	thrombocytes	320.000
le 7/12/1959 :	hématies	4.100.000
	leucocytes	54.800
	granuleux	49 % + blastes 40 %
	thrombocytes	230.000

Risque benzénique sévère de 1953 à 1959, débutant 3 ans avant la première anomalie hématologique. Trempait les pièces dans un récipient contenant le diluant (étiquette verte) avant de les marquer au tampon. M.P. (B 5586).

Observation VII

Monsieur S., comptable dans une fabrique artisanale d'imperméable, né en 1912.

Leucémie myéloïde chronique remarquable par l'importance des douleurs osseuses et l'absence d'hypertrophie splénique, évoluant sur 5 ans, des cures répétées de MYLERAN ramenant les leucocytes à moins de 10.000. Myélémie permanente (pas de déformation globulaire, hématies 3.700.000 - leucocytes 8.200 à 55.000 - moelle riche 90 % granuleux - thrombocytes atteignant 1.000.000 en fin d'évolution), pas d'ostéosclérose.
Décès à 48 ans (1960).

Risque benzénique de voisinage, important, durant 4 ans (1945 - 1949).

Nota. Les hémogrammes de 1947 et 1953 montrent une éosinophilie (leucocytes 6.900, P.E. 6 %, puis leucocytes 9.600, P.E. 9 %, P.Baso 2,5 %) - (B 1323).

Observation VIII

Monsieur B., chimiste, né en 1906.

Leucémie myéloïde chronique, à forme paisible, avec hépatosplénomégalie, hyperleucocytose discrète, traitement par MYLERAN, transformation aiguë terminale. Pas d'arguments formels pour écarter la splénomégalie myéloïde.

le 25/ 8/1954 : hématies 5.300.000
leucocytes 17.200, P.N. 65 %

le /10/1958 : hématies 4.600.000
leucocytes 6.400, P.N. 70 %, P.E. 2 %, myélos 5 %, métamyélocytes 2 %
thrombocytes 240.000

le /9/1960 : hématies 4.200.000
leucocytes 22.000, P.N. 34 %, myélo 4 %, métamyélocytes 5 %, blastes granuleux 18 %
thrombocytes 220.000

Décès le 17/3/1961 à 55 ans.

Risque benzénique discret. A manipulé benzène et xylène un an, (risque antérieur inconnu) benzénémie du 3/4/1957 = 0. M.P. (L)

Observation IX

Monsieur S., peintre, né en 1935.

Leucémie myéloïde chronique découverte chez un homme de 25 ans ;

- asthénie ; hématies 4.700.000

leucocytes 67.000, P.N. 53 %, P.B. 0,5 %, M. 7 %, L. 13 %, promyélocytes 1 %, myélocytes 16 %, métamyélocytes 3 %.

moelle 86 % de granuleux

Equilibrée pendant 2 ans avec du MYLERAN, puis de la PREDNISONE, puis transformation aiguë mortelle 3 ans après la découverte de l'hémopathie (13/XII63). Décès à 28 ans.

Risque benzénique : peintre en lettres depuis 9 ans, maniant de plus le pistolet quelques dizaines de minutes par jour : risque important et qui s'est reproduit pendant l'évolution de la leucémie.

Benzénémie 0,1 mg/l en Mai 1961. M.P.

Observation X

Monsieur T., mécanicien de machine de bureau, né en 1925.

Leucémie myéloïde chronique découverte en Décembre 1962 ;

- splénomégalie ; hématies 3.600.000
leucocytes 249.000, P.N. 36 %, métamyélocytes 7 %, myélocytes 28 %, myéloblastes 1 %
thrombocytes 200.000 à 100.000
moelle 91 % de granuleux

Bien deux ans sous MYLERAN, puis aggravation.

Mars 1963 : asthénie, fébricule, amaigrissement,
hémoglobine 15 g.
leucocytes 17.000
thrombocytes 260.000
moelle riche, pas d'hémoblastes.

A partir d'Août 1963, transformation aiguë : passage des hémoblastes médullaires à 26, 70 puis 90 %, disparition des mégacaryocytes. Blastose sanguine atteignant 88 % de 13.000 leucocytes le 3/11/1963. Ces hémoblastes sont des lymphoblastes du point de vue cytologique comme cytochimique.

Décès en Novembre 1963, de septicémie à staphyloccoques alors que la blastose médullaire était retombée à 12 %.

Risque benzénique pendant 20 ans, et qui a persisté pendant la leucémie ; la courte évolution a peut-être été favorisée par cette continuité du risque. Utilisait pour ses nettoyages du supercarburant, qui a titré longtemps plus de 12 à 15 % de benzène, ne descendant que très récemment à moins de 3 % (2,2 % en mars 1963). M.P. (J.B. 62 1676).

Observation XI

Monsieur G., tapissier et peintre au pistolet, né en 1936.

Leucémie myéloïde chronique annoncée par des crises de goutte dès 1953, révélée en Juin 1965 par une splénomégalie atteignant l'ombilic, avec hyperleucocytose à 392.000 dont P.N. 32 %, myélocytes 59 %
hématies 3.400.000
thrombocytes 200.000
moëlle granuleuse 91 %
biopsie médullaire typique de leucémie myéloïde chronique, phosphatases alcalines leucocytaires 14/7.
Résultats médiocres du MYLERAN (leucocytes 225.000 - thrombocytes 70.000), imposant le recours à la radiothérapie splénique (Novembre 1965).
Acutisation terminale, 22 % de blastes médullaires,
24 % de blastes sanguins sur leucocytes 4.200
thrombocytes 30.000
Hémorragie méningée. Décès en Décembre 1965 à 29 ans.

Risque benzénique notable : depuis 5 ans (peinture au benzène en milieu artisanal, protection nulle). Benzénémie : 0 mais présence d'homologues supérieurs du benzène. M.P. (J.B. 65 564).

Observation XII

Madame G., brocheuse travaillant à côté de rotatives, née en 1928.

Leucémie myéloïde chronique révélée par des hématomes en Août 1965 avec discrète splénomégalie, importante hyperleucocytose ;
leucocytes 200.000 dont P.N. 55 %, granuleux jeunes 44 %
hémoglobine 15 g.
thrombocytes entre 130.000 et 260.000
frottis de moelle 93 % de granuleux
biopsie de moelle confirmant le diagnostic, P.A.L. 25 chromosome Ph 1.
Antécédants de tuberculose pulmonaire en 1939. En traitement par le MYLERAN.

Le risque benzénique est un risque de voisinage : nettoyage des rotatives à l'essence du commerce (riche en benzène) contre toutes prescriptions légales. Durée inconnue : 10 ans? (J.B. 65 1404).

Observation XIII

Monsieur C. sériographiste, né en 1913.

Leucémie myéloïde chronique dont on a pu saisir le début :

	hématies	leucocytes	% P.N.	% P.E.	% P.B.
16/1/1962	5.000.000	15.800	75	5	5
27/3/1962	5.000.000	13.000	71	1	2
16/7/1962	4.500.000	12.800	74	2	
28/6/1963	3.500.000	112.000	90 % granuleux de tous âges.		
	thrombocytes 500.000				

Splénomégalie importante en Juin 1963,rémission sous MYLERAN, rechute en Août 1965 ; splénomégalie :

hématies 3.700.000

leucocytes 200.000, granuleux 97 %

thrombocytes 670.000

En vie en Décembre 1965.

Exposition benzénique notable 4 ans, depuis le début de l'année 1961. Fabrique d'accessoires automobiles, aspiration insuffisante.

Benzénémie 1965 = 0. M.P. légale.

La précocité de l'anomalie hématologique, un an seulement après le début du risque, rend l'imputabilité discutable. (J.B. 63 992).

OBSERVATIONS - LEUCEMIES LYMPHOIDES CHRONIQUES

Observation XIV

Madame F., colleuse en imperméable, née en 1906.

Exposition benzolique massive de 1946 à 1950, utilisait une colle à base de benzène. L'intensité de l'exposition toxique peut être affirmée sur la description des conditions de travail sur la symptomatologie ébrieuse pendant le travail, avec céphalée, asthénie et pâleur, épistaxis, disparaissant à chaque arrêt de travail, sur la précocité d'altérations hématologiques déficitaires d'abord réversibles, sur la découverte de benzène dans sang et moelle plusieurs mois après l'arrêt de travail.

Deux ans après le début de ce travail, (42 ans, 1948), un épisode leuconeutropénique avec anémie entraîne deux mois d'arrêt de travail ; un changement d'emploi est conseillé, mais non réalisé pour des raisons familiales.

En 1 950 : signes hémorragiques, épistaxis, gingivorragies, hématurie, anémie à 3.500.000, neutropénie sévère.

En décembre 1951 : hospitalisée pour une grande asthénie avec quelques éléments purpuriques et quelques adénopathies :

hématies 4.700.000

leucocytes 18.000, P.N. 20 %, blastes,32 %

frottis médullaire 37 % de blastes très altérés.

On pose le diagnostic de leucémie subaiguë benzolique.

Pendant les trois années suivantes, évolution paisible ;

hématies 4.000.000

leucocytes 8.800, P.N. 40 %

En 1953, baisse de l'acuité visuelle : éléments leucosiques et hémorragies au fond d'oeil.

Suite de l'observation XIV

De 1955 à 1957, évolue comme leucémie lymphoïde chronique classique à petits lymphocytes avec polyadénopathie et accidents infectieux multiples finalement mortels.

hématies 3.800.000

leucocytes 40.000, P.N. 14 %

moelle riche 85 % de lymphocytes

Décès à 51 ans.

Le risque benzénique, massif, avait duré 5 ans. Observation remarquable par la succession des tableaux réalisés : anomalies déficitaires, leucémie subaiguë, leucémie lymphoïde chronique.

Sept recherches de benzène dans le sang donnent des résultats discordants négatifs fin 1950, taux notables (0,1) en Février-Mars 1951, massifs en Août-Octobre et Décembre 1951 (0,4 ; 1 mg ; 0,6 mg/l), c'est-à-dire au moment de la première flambée leucosique. M.P. (JB 56 032)

Observation XV

Monsieur F., peintre, né en 1897.

Leucémie lymphoïde chronique remarquable par son caractère tumoral . Un gros ganglion axillaire inaugure la maladie (faisant discuter une lymphosarcomatose) puis adénopathies cervicales, jugulaires, gênantes par leur volume, imposant des irradiations répétées. Le CB 1348 ne sera utilisé que 5 ans après le début, devant 60.000 leucocytes, L. 97 %. Accidents infectieux répétés les deux dernières années, emportant 6 ans après le début, un malade de 68 ans.

Risque benzénique intense surtout de 1940 à 1950 où il utilise le pistolet, peu important ensuite. M.P. (B 1795).

Observation XVI

Monsieur C., détacheur teinturier, né en 1905.

Hémopathie atypique probablement leucémie lymphoïde chronique très évolutive.

Début en Juillet 1965 par grosse altération de l'état général, amaigrissement, fièvre, avec hépato-spléno-adénomégalies importantes.

Le 21/8 hématies 3.300.000
leucocytes 62.400, lymphocytes 80 % dont la plupart sont nucléolés.

Le 14/9 leucocytes 105.000, dont L. 87 %
thrombocytes 50.000
moelle peu riche, 50 puis 80 % de lymphocytes.

Malgré le traitement de CHLORAMINOPHENE puis de corticoïdes puis d'autres chimiothérapies, aggravation très rapide. Vu le 10/11/1965, état catastrophique : Hb 4 g.
leucocytes 15.000, L. 80 %
thrombocytes 20.000

Outre le caractère aigu de cette évolution, cette hémopathie est particulière par :

- la présence de lésions osseuses vertébrales (écrasement de D7 et L4)
- la présence de lymphocytes atypiques parfois histoïdes à cytoplasme trop bleu, souvent nucléolés, tant dans le sang, la moelle que le splénogramme.

(Les recherches d'un cancer profond, d'une autre association sont restées négatives).

- la présence d'une globuline gamma M élevée responsable d'une tache anormale en électrophorèse sur gélose.

Exposition benzénique pendant 20 ans, s'arrêtant pratiquement en 1955 (?)
Benzénémie = 0,12 mg/l.

Observation XVII

Monsieur B., magasinier, né en 1931.

Leucémie lymphoïde subaiguë, frappant un sujet jeune, 33 ans, remarquable par sa clinique : hypertrophie hépato-splénoganglionnaire avec pancytopénie
hématies 1.250.000
leucocytes 5.000, P.N. 3 %, L. 97 %
thrombocytes 60.000
moelle pauvre, 50 à 94 % L selon les territoires ;
par les éléments proliférants : grands lymphocytes, grands mononucléaires clairs ;
par l'effet dissocié du traitement corticoïde : amélioration de l'état général, effet modeste sur l'hémoglobine, augmentation du nombre des leucocytes : 33.000, L. 96 %. Evolution mortelle 1 an après le premier signe, 6 mois après le 1er hémogramme anormal, par une hématémèse brutale. Décès à 34 ans.

Risque benzénique affirmé par les prélèvements atmosphériques dans l'atelier de peinture et séchage des radiateurs où il travaillait. Ayant duré plus de 7 ans. Benzénémie = O.M.P. (J.B. 64 1117).

Observation XVIII

Monsieur M., photograveur, né en 1912.

Leucémie lymphoïde chronique à marche paisible, découverte lors d'un hémogramme systématique en 1961 :
leucocytes 17.400 dont L. 83 %, leucocytose s'accentuant lentement
Mai 1963 hématies 4.300.000
leucocytes 75.000, L. 92 %
moelle L. 88 %
bien équilibrée par des cures discontinues de C.B. 1348.
Juin 1965 hématies 4.500.000
leucocytes 20.000, L. 76 %
Bon état général fin 1965, à 52 ans.

Exposition benzénique peu intense de 1937 à 1955 soit 18 ans.
Benzénémie Mai 1963 = O. M.P. (G).

Observation XIX

Monsieur J., peintre au pistolet, né en 1911.

Leucémie lymphoïde chronique évoluant progressivement leucocytes 20.000 dont L. 69 %

L. 29 % dans la moelle en 1960.

En Janvier 1963 : leucocytes 65.000, L. 98 %

En Septembre 1965 : leucocytes 87.000, L. 99 %

thrombocytes 175.000 - Hb 10 g

Réfractaire au CB 1348, résistant aussi au P 32. En vie fin 65.

Risque benzénique pendant 35 ans, peinture au pistolet sans masque ; atténué à partir de 1953. - M.P. (J.B. 60680)

Observation XX

Monsieur D., employé dans une entreprise d'essence, né en 1910

Début à 53 ans d'une leucémie lymphoïde chronique typique :

polyadénopathie - hématies 4.300.000

leucocytes 185.000, L. 97 %

bien contrôlée par le traitement. En vie en 65.

Exposition au benzène notable pendant 20 ans, de 1934 à 1954, vidait, chargeait, mesurait la charge dans des camions ; a manipulé ainsi des chargements de benzol. Arrêt du risque 7 ans avant l'anomalie hématologique.
M.P. (B 3364).

Observation XXI

Monsieur D., carrossier, peintre au pistolet, né en 1907.

Leucémie lymphoïde chronique découverte en Novembre 1964

hématies 3.800.000

leucocytes 156.000 puis 336.000 dont L. 86 à 97 %

thrombocytes 240.000

Polyadénopathie. Résistant au CB 1348 ; leucocytose oscillant entre 50 et 150.000 - Moelle L. 92 %. Etat inchangé en Janvier 1965.

Risque benzénique depuis 30 ans ! peinture au pistolet dans son garage sans précautions, artisan non assuré social n'a jamais été surveillé (J.B. 64 1761).

OBSERVATIONS - LEUCEMIES AIGUES

Observation XXII

Monsieur F., conducteur héliograveur, né en 1898.

Une surveillance hématologique montre dès le 1er hémogramme connu (1942) une éosinophilie qui sera toujours constatée (2 à 6 %).

A 52 ans, évolution mortelle en 6 mois d'une leucémie aiguë myéloblastique avec hépato-splénomégalie et adénomégalies sensibles, à début leuconeutropénique pendant 3 mois, puis à envahissement sanguin et médullaire total

Juin 1950 : hématies 2.700.000
leucocytes 11.000, blastes granuleux 93 %
moelle 100 % de blastes "para myéloblastes"

Risque benzénique massif, ayant duré 22 ans. (Nettoyage au benzol jusqu'en 1946, puis à l'essence F). M.P.

Observation XXIII

Madame D., finisseuse d'imperméables, né en 1902.

Leucémie aiguë évoluant sur 13 mois, reconnue comme cryptoleucoce au 10e mois d'évolution d'une altération de l'état général :

hématies 1.700.000
leucocytes 8.000, PN. 34 %, PE 3 %, L. et M. 63 %
moelle 83 % de blastes probablement lymphoblastiques(?)
Décès à 49 ans.

Exposition benzénique massive depuis 6 ans. Pas de surveillance hématologique les 3 dernières années. M.P.

Observation XXIV

Monsieur I., colleur en imperméable, né en 1903.

Hémopathie évoluant en 3 phases :

Anémie : le 17/4/1945, hématies 3.240.000
purpura, lacet +, rate augmentée de volume, palpable.
le 25/2/1946, hématies 4.500.000
leucocytes 10.400 dont P.N. 65 %
thrombocytes 198.000

Le diagnostic posé est alors : "Intoxication benzénique au début, ne répondant pas aux spécifications légales".

Changement de travail, diminution du risque pendant 3 ans, puis arrêt de toute exposition.

Réparation : clinique et hématologique de 1946 à 1950 : hémogramme du 16/9/1948 : hématies 4.700.000 - leucocytes 7.600

Leucémie aiguë : éclatant fin octobre 1951, amaigrissement, syndrome infectieux, hémogramme en octobre 1951 : hématies 3.600.000 - leucocytes 100.200, blastes 97 %

Décès le 22/12/1951 à 48 ans.

Le risque benzénique était massif : travail à domicile, sans aucune protection, dissout lui-même du caoutchouc dans de la benzine... et a duré 13 ans de 1933 à 1946. De 1946 à 1949 a travaillé comme apiéceur. M.P.

Observation XXV

Monsieur M., manoeuvre dans une fabrique de peinture et peintre au pistolet, né en 1915.

Episode aplasique en juillet 1951 : hématies 2.400.000
leucocytes 600, P.N. 8 %
moelle pauvre

amélioré par transfusions, antibiotiques : hématies 3.700.000
leucocytes 3.600, P.N. 56 %

leucémie aiguë reconnue en octobre 1951 : hématies 4.100.000
leucocytes 1.200, blastes 96 %
thrombocytes 25.000 -

envahissement médullaire total, aggravation inéluctable, mort en novembre à 36 ans.

Risque benzénique notable (lavait des bidons au solvant naphta, les peignait au pistolet sans précautions) mais n'ayant duré que 1 an, en 1950. Benzénémie 0,15 mg/l. Benzène dans la moelle 0,04 mg/l. M.P. (B 966).

Observation XXVI

Monsieur P., argenteur sur miroir, né en 1899.

Leucémie aiguë paucileucoblastique évoluant en 10 ans.

De 1948 à 1951 : gingivorragies constantes et discrètes. Tendance aux ecchymoses.

Janvier 1951 : pancytopénie

- hématies 2.300.000
- leucocytes 5.000, P.N. 18 %
- thrombocytes 55.000

Mai 1951 : 17 % de blastes granuleux dans la moelle.

Evolution pendant les cinq mois suivant d'une leucémie aiguë myéloblastique remarquable par l'intensité de l'anémie et des signes hémorragiques, contrastant avec un envahissement partiel :

16 Juin 1951 : sang : hématies 3.000.000
leucocytes 6.000, P.N. 20 %, blastes 1 %
thrombocytes 44.000
moelle 29 % de myéloblastes dystrophiques.

Dans les jours précédant la mort : 84.000 leucocytes, 80 % blastes dans sang et moelle. Décès à 52 ans (Novembre 1951).

Le risque benzénique était massif et a duré 30 ans. Monsieur P. appliquait des vernis au benzol sans protection (voire en chauffant pour activer l'évaporation) : benzénémie en janvier et février 1951 : 0,15 ; 0,20 mg/l. M.P. (B 1104).

Observation XXVII

Monsieur R., conducteur typographe, né en 1899.

Leucémie aiguë lymphoblastique leucopéniante, à envahissement sanguin et médullaire partiel, mortelle en 3 mois.

19 Octobre 1951 : hématies 2.000.000
leucocytes 1.700, blastes 36 %
moelle 63 % de blastes

17 Décembre 1951 : hématies 4.400.000
leucocytes 3.300, blastes 55 %

Mort à 53 ans.

Risque benzénique important pendant 25 ans, le même atelier groupant héliogravure et typogravure. Benzénémie = O.M.P.

Observation XXVIII

Monsieur V. photograveur, né en 1903.

En 1951, après un an d'altération progressive de l'état général, leucémie aiguë mortelle en 2 mois, particulière par le caractère partiel de l'envahissement sanguin 9 % et médullaire 25 %, et par l'existence d'une phase d'érythroblastose médullaire avec nombreuses mitoses.

26/12/51 : hématies 1.700.000
leucocytes 3.000, P.N. 62 %, blastes 9,5 %
thrombocytes 100.000

9/ 1/52 : hématies 3.400.000
leucocytes 1.200, P.N. 55 %, blastes 5 %
thrombocytes 84.000

Frottis médullaire du 26/12/1951

186 rouges nucléés pour 100 blancs - 30 mégaérythroblastes et proérythroblastes,
88 érythroblastes dont 39 macroblastes,
67 érythrocytes nucléés dont 3,5 macrocytes, 8,5 microcytes, nombreux éléments de la série rouge en mitose,
1 mégacaryocyte sur la lame,
77 granuleux (sur 100 blancs),
63 neutrophiles dont 3,5 promyélocytes,
47,5 myélocytes 3 métamyélocytes 9 polynucléaires,
14 éosinophiles dont 9,5 myélocytes et 4 polynucléaires,
7,5 non granuleux,
15,5 blastes dont 8 grands hémoblastes 4 petits hémoblastes,
3 hémoblastes à grand cytoplasme.

Frottis médullaire du 12/1/1952 (en %) :

13 rouges pour 100 blancs,
7,5 érythroblastes dont 6 macroblastes,
4,5 érythrocytes nucléés dont 0,5 macroblastes,
39 granuleux, 35 non granuleux, 25 blastes.

Mort à 49 ans.

Risque benzénique intense ayant duré 9 ans. Benzène dans l'air de l'atelier 0,25 mg/l - benzène dans la moelle fémorale : 0,06 mg/l. - M.P.

Observation XXIX

Monsieur B. héliograveur, né en 1899.

En novembre 1951, altération progressive de l'état général ; asthénie intense, gingivorragies, épistaxis, H.T.A. 23/10

hématies 3.800.000
leucocytes 5.100, P.N. 40 %, P.E. 4 %, L. 47 %
thrombocytes 250.000
AT - Juin 1952 - hématies 3.100.000
leucocytes 39.000 dont P.N. 28 %
thrombocytes 25.000
moelle 30 % blastes

Hospitalisé à BROUSSAIS 3 jours avant le décès, (53 ans).
Diagnostic de leucémie aiguë à monocytes.

Le risque benzénique a été massif pendant 31 ans, jusqu'en 1951.
Recherche de benzène dans sang et moelle négative en Juin 1952. M.P.

Observation XXX

Monsieur N., ouvrier en malaxage du caoutchouc, né en 1904

Cryptoleucoce évoluant d'une seule tenue.

En juin 1952, apparition sur l'hémogramme de surveillance systématique, d'une neutropénie ; hématies 4.100.000
leucocytes 6.700, P.N. 38 %, P.E. 15 %
qui persiste en décembre.
En février 1953 : cryptoleucémie aiguë lymphoblastique
hématies 3.700.000
leucocytes 5.700
envahissement médullaire total (100 % de blastes mai 1953.)
Décès à 49 ans.

Le risque benzénique est moyen, peu intense, prouvé pour les années 1951-1952 (jusqu'à la décision d'inaptitude de décembre 1952), possible antérieurement.

Benzénémie d'avril 1953 : 0,03 mg/l. - M.P.

Observation XXXI

Monsieur P., peintre au pistolet, né en 1900.

Leucémie aiguë hépatosplénomégalique à envahissement sanguin partiel, mortelle en 4 mois.

25/11/1955 hématies 2.700.000

leucocytes 1.750, P.N. 16 %, P.E. 1 %, L. 19 %, P.L. 58 %

Décès à 56 ans.

Risque benzénique notable, certain pendant les 3 années précédentes, très probable avant. M.P.

Observation XXXII

Monsieur S., peintre , né en 1932.

Leucémie aiguë myéloblastique, découverte par un examen systématique. Rémission complète de 1 an puis aggravation et décès en 27 mois à 27 ans.

Au début, envahissement total de sang et moelle par des blastes granuleux, à grands noyaux quadrangulaires sans nucléoles, rappelant des mononucléaires jeunes :

le 5/12/1956 leucocytes 8.300, P.N. 21 %, blastes 78 %

moelle riche 90 % de blastes

thrombocytes 560.000

5 ans d'exposition benzénique notable. Utilisait comme solvant benzène puis toluène, xylol. M.P. (B 1149).

Observation XXXIII

Madame T., teinturière, née en 1895.

Hémopathie remarquable par une longue phase préleucémique - Début au cours de l'hiver 1952-1953, marqué par asthénie, amaigrissement, fièvre à 38°, douleurs abdominales, diarrhées. - Anémie 3 M, leucopénie :
leucocytes 4.600, P.N. 45 %, P.E. 4 % - thrombocytes 220.000 puis 130.000

Persistance puis aggravation de ces troubles, Hospitalisation en décembre 1954 à BROUSSAIS (S.Prof. CHEVALLIER) : perte de poids 6 kilos depuis 6 mois ;
hémogramme : hématies 3.600.000 - leucocytes 4.000, P.N. 48 %, P.E. 2 %.

Traitée par cortisone puis splénectomie. - Bon résultat clinique, réparation de l'anémie, mais persistance de la neutropénie.
hémogramme du 3/4/1956 : hématies 4.230.000 - leucocytes 4.400, P.N. 32 % - thrombocytes 250.000.
Aggravation brutale en octobre 1956 : leucémie aiguë avec le 1/10/1956 : hématies 1.570.000 - leucocytes 2.400, blastes 30 % - moelle 71 % blastes.
Décès en Octobre 1956 à 61 ans.

Le risque benzénique était massif : nettoyage de tissus délicats, à mains nues, dans des bacs de benzine, sans aspiration, sans masque, sans surveillance hématologique. Travail interrompu de 1939 à 1944 poursuivi ensuite jusqu'en 1953. M.P.

Observation XXXIV

Monsieur K., nettoyeur à sec, né en 1912.

Hémopathie remarquable par une longue phase préleucémique.
Février 1954 : découverte d'une leucopénie, qui fait imposer un changement de poste de travail : hématies 4.100.000 - leucocytes 2.200, P.N. 70 %
L'hémogramme se normalise, le sujet sera en bon état pendant 3 ans.
Septembre 1957 : hospitalisation pour une altération importante de l'état général, liée à une pancytopénie, symptomatique d'une crypto-leucémie aiguë qui sera mortelle en un mois et demi.
Décès le 5/11/1957 à 45 ans.
Le risque benzénique était massif chez ce benzinier travaillant sans aucune protection depuis 1932, soit depuis 20 ans, dans la même entreprise que T. Obs. XXXIII - M.P.

Observation XXXV

Monsieur T. né en 1932, magasinier.

Leucémie aiguë myéloblastique évoluant d'une seule tenue en 6 semaines vers la mort dans un tableau infectieux.
Le 12/11/1958 : hématies 1.900.000 - leucocytes 10.000, P.N. 29 %, L. 64 %, quelques blastes - moelle 54 % de blastes.
Décès à 26 ans.

Risque benzénique notable dans les 15 mois précédant la leucémie : transvasait sans précautions des produits à étiquettes vertes, pesait ces produits dans des seaux ouverts ; pas d'aspiration, pas de surveillance hématologique.

Observation remarquable par l'imbroglio administratif qu'a entraîné une autopsie médico-légale. Le compte-rendu de l'autopsie attribue la mort à un abcès pneumonique du poumon droit et aux abcès de la rate (29/12/1958).
Les viscères prélevés et mis sous scellés sont détruits 5 mois plus tard, sans examen toxicologique. Deux ans de procédure seront nécessaires pour obtenir un accord sur l'interprétation de la séquence : leucose-infection-décès.
Ceci souligne deux points : l'absence totale d'intérêt d'une autopsie médico-légale traditionnelle dans ce chapitre de la pathologie, l'importance des liaisons entre centre hospitalier, institut médico-légal, caisse de sécurité sociale, structures administratives et judiciaires.

Observation XXXVI

Monsieur D., carrossier, tôlier, peintre au pistolet, né en 1926.

Leucémie aiguë myéloblastique évoluant d'une seule tenue en 9 mois, hépatosplénomégalie, envahissement sanguin partiel, leucocytose peu élevée.
Décès à 33 ans.
Juillet 1959 : hématies 3.600.000 - leucocytes 3.600, P.N. 24 %, hémocytoblastes 8 % blastes sans nucléoles 25 %, myélémie 12 %, thrombocytes 240.000
Persistance sur les numérations successives d'une myélémie notable, myélocytes et métamyélocytes, à côté des blastes granuleux - moelle 7/7/1959 : disparition de la série rouge, leucocytes hyalins 16 %, blastes 5 %, granuleux de tous âges 78 % : polys 4 %, métasmyélo 10 %, myélocytes 20 %, promyélocytes 12 %, myéloblastes 31 %. Leucocytose maxima 24.000, minima 600, envahissement médullaire atteignant à la fin 70 %. Le diagnostic de transformation aiguë de leucémie aiguë myéloblastique n'a pas été soulevé.
Risque benzénique massif pendant les 7 ans précédents. M.P. (R 28 079).

Observation XXXVII

Monsieur P., contremaître, né en 1889.

Observation particulière par la longueur de l'anémie préleucémique (clichés digestifs normaux) qui n'a pas été rapprochée des activités professionnelles du malade. L'exposition benzénique s'est poursuivie pendant les 4 ans.

	hématies	leucocytes	P.N.	P.E.	P.B.	M.	L.
16/12/55 :	3.800.000	10.400	68	2	1	23	6
27/05/57 :	2.800.000	9.000	70	2	0,5	22	5
5/06/57 :	3.600.000	9.200	70	1,5	0,5	26	2
15/01/60 :	2.400.000	6.200	25	1			

72 % blastes - thrombocytes 116.000.

Envahissement médullaire total, par des blastes granuleux. La leucémie aiguë myéloblastique évolue alors sur 11 mois, avec une rémission complète de 6 mois. Décès à 61 ans.

Risque benzénique important : risque de voisinage, travaillait à côté d'un peintre qui utilisait des peintures à étiquettes vertes, ceci depuis 23 ans. Pas de surveillance hématologique systématique - M.P. (L).

Observation XXXVIII

Monsieur B., confectionneur en caoutchouc, né en 1926.

En 1954 puis en 1957 épisode d'hyperleucocytose avec polynucléose transitoire.

Les hémogrammes de surveillance de 1958-1959 sont normaux.

Février 1960 : leucémie aiguë myéloblastique à envahissement sanguin partiel leucocytes 21.000, P.N. 21 %, blastes 39 %, blastes granuleux 16 %, médullaire total (blastes 84 %), évoluant malgré une courte rémission complète (2 mois) vers la mort en 6 mois (mort à 34 ans).

Risque benzénique depuis 12 ans, important de 1948 à 1954, plus discret ensuite jusqu'en 1960 (essence F, 15 % solvants benzéniques). Benzénémie = 0. M.P. (M).

Observation XXXIX

Monsieur Le S., chaudronnier et peintre au pistolet, né en 1892.

Leucose aiguë myéloblastique, évoluant vers la mort en trois mois.

Surveillance hématologique antérieure régulière depuis 1953.

1/04/1959 : hématies 4.700.000

leucocytes 6.800, P.N. 61 %, P.E. 1 %, P.B. 0 %, M. 10 %, L. 15 % p.L. 13 %

23/3/1960 : hématies 4.400.000

leucocytes 3.600, P.N. 58 %, P.B. 1 %, M. 6 %, gL. 17 %, pL. 17 % plasmocytes 1 %

Une altération progressive de l'état général entraîne un arrêt de travail en octobre 1960. Hospitalisation en décembre pour explorations devant une anémie. Cliniquement, discrète splénomégalie, pas d'adénopathies, nodules cutanés durs, indolores, de la taille de lentilles, au niveau du cou, du menton, des cuisses, d'apparition récente.

Leucose aiguë granuleuse reconnue en janvier 1961.

3/01/1961 : sang : Hb 7,5 g

hématies 2.800.000

leucocytes 21.500, P.N. 28 %, P.B. 1 %, L. 9 %, M. 3 %

grandes cellules monocytoïdes à noyau contourné 43 %

blastes 5 %, myélocytes 3 %, métamyélocytes 5 %

Moelle riche, caractérisée par l'aplasie de la série érythroblastique et le fort pourcentage (70 %) de cellules de grande taille, au noyau tourmenté, déchiqueté, peu nucléolé. Le cytoplasme présente des granulations neutrophiles atypiques. Soit : P.N. 8 %, myélocytes neutrophiles 20 %, promyélocytes 60 %, érythroblastes acidophiles 2 %, lymphocytes 6 %. Au total leucémie aiguë du type "para promyélocytaire" (on peut éliminer la leucémie myéloïde chronique sur les anomalies nucléaires et l'aspect peu différencié des noyaux).

Evolution ultérieure d'une seule tenue, avec saignements (épistaxis) douleurs osseuses vives, augmentation de volume des leucémides, accentuation de l'anémie, de la leucocytose, et de l'envahissement par les blastes granuleux. Les différents traitements : PREDNISONE, PURINETHOL, transfusions, n'ont pas modifié l'évolution.

15/02/1961 : hématies 2.400.000

leucocytes 105.000, blastes 90 %

thrombocytes 20.000

Risque benzénique massif pendant 23 ans. M P.

Observation XL

Monsieur O., ouvrier dans une fabrique de peinture, né en 1910.

Hémopathie remarquable par une longue phase préleucémique.

1958 : une anémie notable le fait déclarer inapte aux travaux exposants au benzène ou au plomb. Echappe pendant les 4 années suivantes à toute surveillance hématologique.

En Novembre 1962, arrêt de travail, puis hospitalisation à Orsay pour une leucose aiguë lymphoblastique pauci-leucocytaire à envahissement sanguin et médullaire partiel, évoluant vers la mort en un mois :
hématies 3.100.000 - leucocytes 4.200, blastes 55 % -
moelle riche Blastes 42 % . Décès le 30/11/1962 à 52 ans.

Le risque benzénique était massif : lavait sans précaution des bassines avec des solvants riches en benzène de 1952 à 1958.

De 1959 à 1962, si le travail change, il se fait toujours dans le même local, et un risque de voisinage persiste. 6 ans d'exposition avant le premier trouble, 10 ans en tout.

Benzénémie du 5/11/1962 : 0,03 mg/l. - M.P.

Observation XLI

Monsieur B., ingénieur chimiste, né en 1914.

Hémopathie remarquable par la longueur de l'aplasie préleucémique.
Début en mars 1961 par une insuffisance médullaire globale.
hématies 2.100.000 - leucocytes 1.320, P.N. 17,5 % - moelle pauvre
qui s'améliorera imparfaitement sous traitement corticoïde :
en juin : hématies 4.270.000 - leucocytes 3.800, P.N. 69 % -
thrombocytes 180.000
sans jamais se réparer complètement.
en mars 1962, évolution fatale en 15 jours d'une leucose aiguë myélogène
le 12/3/1962 : hématies 3.700.000
leucocytes 3.600, blastes granuleux 42 %
thrombocytes 160.000
moelle blastes 90 %
Décédé à 48 ans.

Exposition benzénique peu intense et discontinue durant depuis 15 ans : 1 fois par semaine, au solvant naphta (de plus, risque B, possible en milieu familial artisanal). Benzénémie en juin 1961 : 0,1 mg/l. - (JB 62 324)

Observation XLII

Monsieur B., peintre au pistolet, né en 1928.

Leucémie aiguë myéloblastique évoluant en 13 mois, avec anémie et hémorragies.

Le 18/11/1964 : hématies 2.900.000 - leucocytes 3.800, P.N. 58 %, L. 25 %, M. 5 %, hémoblastes 8 % - myéloblastes 5 %.

Envahissement médullaire important par des éléments granuleux d'âge variable : hémoblastes 24 %, myéloblastes 27 %, promyélocytes 26 %, granuleux plus vieux 16 %, série rouge 7 %.- Rémission incomplète par le traitement (METHYL GLYOXAL METHOTREXATE PURINETHOL CORTANCYL transfusions). Décès à 37 ans.

Risque benzénique important 7 ans, de 1957 à 1964. - M.P. (JB).

Observation XLIII

Monsieur L., conducteur héliograveur, né en 1903.

Antécédents complexes, exérèse d'un cancer du larynx en 1958, puis radiumthérapie ; sténose carotidienne gauche.

Mai 1964 : accidents infectieux révélateurs d'une pancytopénie. En fait, leucémie aiguë myéloblastique à envahissement partiel, se présentant d'abord comme une érythro-leucémie.

Aggravation progressive en 6 mois. Décès à 61 ans.

En Juin 1964, le frottis de sang montre une grande anisocytose avec poïkilocytose et hypochromie, petite érythroblastémie ; une thrombocytopénie ; une leucopénie avec myélémie discrète : hématies 2.400.000, érythroblastes 5 % - leucocytes 3.000, P.N. 39 %, P.E. 4 %, L. 22 %, M. 14 %, blastes 12 %, promyélocytes 4 %, myélocytes neutrophiles 3 % - thrombocytes 130.000.

Les anomalies de la moelle sont nombreuses : franche myéloblastose - grande érythroblastose avec une majorité d'érythroblastes normaux, mais aussi de nombreux érythroblastes anormaux : de grande taille, avec plusieurs noyaux et quelques rares éléments mégaloblastiques. Mégacaryocytes nombreux, petite plasmocytose (frottis très serré, hémoblastes 7 %, série granulaire 33 % dont 20 % de promyélocytes, série rouge 60 %).

4 mois plus tard, les anomalies de la série rouge persistent avec anisocytose et poïkilocytose, 16 % série rouge sur les frottis médullaires, éléments souvent macroblastiques ou mégaloblastiques.

La blastose médullaire oscille entre 20 et 40 % - leucopénie : leucocytes 2.800 dont P.N. 59 %, P.B. 1 %, blastes 10 % "pelgéroïdes ou hypersegmentés. Thrombopénie majeure.

Le risque benzénique, massif, a duré 30 ans. - M.P. (JB 64 876)

Observation XLIV

Madame B., vernisseuse au pistolet, née en 1904.

Leucémie aiguë myéloblastique évoluant 5 ans après les premières anomalies hématologiques constatées : leuco-neutropénie discrète. Les hémogrammes systématiques montrent :

Dates	hématies	leucocytes	% P.N.	% P.E.	
31/ 3/1958	4.300.000	4.400	45	2	
10/ 7/1958	4.000.000	4.200	38	1	
23/12/1958	4.200.000	4.000	50	1,5	
24/ 4/1959	4.200.000	4.800	46,5	2	
28/ 7/1959	4.000.000	4.800	47	2,5	
4/12/1959	4.100.000	8.800	68	1	
26/ 4/1960	3.800.000	5.400	55	1,5	
22/ 7/1960	4.000.000	3.200	50	2,5	
3/11/1960	4.000.000	5.200	58	0,5	
10/ 3/1961	4.100.000	4.400	51	3	
7/ 7/1961	4.200.000	4.200	51	4,5	
30/11/1961	4.400.000	9.600	50	3	
27/ 4/1962	4.000.000	8.000	47	0,5	
10/ 4/1963	4.000.000	9.200	61	1	1 méta myélo
26/ 9/1963	4.000.000	9.800	62	3	1 méta myélo
19/12/1963	4.200.000	6.400	53	3,5	thrombocytes 280.000
Le 4/4/1964	3.500.000	128.000	myéloblastes 50 %		

Rémission complète sous CORTANCYL PURINETHOL.

Rechute juillet 1965, leucocytes 77.000, blastes 90 %

Décès en octobre 1965 à 61 ans.

Risque benzénique notable pendant 7 ans, de 1957 à 1964. Travaillait au pistolet avec des produits à étiquette verte, l'étuve se ventilait à l'intérieur de l'atelier, sans rejet à l'extérieur, les pièces restaient 24 heures à sécher sur place. M.P. (C.L.)

OBSERVATIONS - DIVERS

Observation XLV

Monsieur L., contremaître dans l'industrie du caoutchouc, né en 1910.

Découverte en 1954, par l'hémogramme systématique, d'une leucémie lymphoïde chronique à évolution paisible qui dure maintenant depuis 11 ans. Etat général conservé, polyadénopathie à partir de 1957. goutte tophacée à partir de 1959. Hyperleucocytose oscillant de 20.000 à 50.000, dont 60 à 91 % L. Sensible au traitement par le CB 1348, moelle envahie au début à 38 %.

Risque benzénique important ; participait à différents travaux dont l'emploi de benzène directement au tampon, pendant 6 ans, jusqu'en 1954.

N'appartient pas à la région parisienne (B 837)

Observation XLVI

Monsieur J., peintre, né en 1901.

Lymphogranulomatose maligne, dont le diagnostic ne sera affirmé qu'après 2 ans d'évolution, au terme de 6 hospitalisations. En juin 1953, altération de l'état général, adénopathies et discrète splénomégalie,

- hématies 3.800.000 - leucocytes 5.800, P.N. 35 % -
- moelle 82 % d'éléments mononucléés monocytes ou plasmocytes
- série rouge 1 % granuleux 18 % - Biopsie ganglionnaire normale.

On envisage à BROUSSAIS le diagnostic d'aplasie médullaire avec splénomégalie érythromyéloïde. Discussion des rapports avec l'exposition benzénique.

Ultérieurement altération de l'état général, et 2 ans plus tard, développement de douleurs en ceinture avec arrêt lipiodolé en D.4. Laminectomie (Dr. GUIOT). "envahissement local par un tissu lardacé" paraplégie post-opératoire régressant sous radiothérapie (juillet 1955). Décès été 1956, après 3 ans d'évolution, à 54 ans.

La confrontation des lames de la tumeur épidurale et des biopsies ganglionnaires permet d'affirmer la lymphogranulomatose maligne, dont les manifestations initiales hématologiques restent très particulières.

Le risque benzénique, notable, a duré 11 ans, Enduisait des toiles au pinceau, avec un vernis à solvant riche en benzène. M.P.

Observation XLVII

Monsieur M., peintre, né en 1942.

Leucémie aiguë début en avril 1964, par des ulcérations buccales sur hypertrophie gingivale, avec au premier hémogramme :

hémoglobine 9,5 g

leucocytes 28.000, P.N. 2 %, L. 12 %, blastes 86 %

thrombocytes 80.000

moelle riche 94 % hémoblastes difficiles à classer : nombreux microhémoblastes, présence de myéloblastes typiques. Fibrinogène 0,80 à 0,16.

Rémission complète par traitement triple en un mois. Vu le 7/1/1966 en rémission complète.

Risque benzénique pendant 7 ans. Habitant de l'Aube. Observation non utilisée dans ce travail.

Observation XLVIII

Monsieur D., Directeur commercial d'une entreprise de peinture, né en 1925.

Découverte fortuite en octobre 1965 d'une leucémie myéloïde chronique

hématies 4.000.000

leucocytes 242.000, P.N. 49 %, L. 3 %, granulocytes immatures 43 %

moelle 89 % granuleux.

Bonne amélioration sous traitement

janvier 1966 : hémoglobine 18 g.

leucocytes 16.400, P.N. 66 %, méta 1 %, myélo 1 %, L. 32 %

thrombocytes 200.000.

Risque benzénique : participe aux mise au point et essais de cabines et peintures.

Habitant des Ardennes. Observation non utilisée dans ce travail.

DEUXIEME PARTIE

RISQUE BENZENIQUE

A - LES SOLVANTS ET LEURS VAPEURS

B - REGLEMENTATION

C - LE DIAGNOSTIC D'EXPOSITION AU RISQUE BENZENIQUE
- Professions et risque benzénique
- Benzénémie
- Autres moyens de dépistage

D - LA SURVEILLANCE HEMATOLOGIQUE DU TRAVAILLEUR

E - METABOLISME DU BENZENE

F - MECANISME DE LA TOXICITE DU BENZENE

A - LES SOLVANTS ET LEURS VAPEURS

- TERMINOLOGIE

Des difficultés de terminologie ont freiné et freinent toujours l'établissement, la compréhension et l'efficacité des textes réglementant l'emploi des solvants contenant du benzène, comme elles freinent les enseignements que l'on pourrait tirer des observations cliniques.

Ces difficultés de terminologie peuvent se schématiser ainsi :

- le même mot a des sens différents de part et d'autre des frontières : "benzine" signifie essence dans beaucoup de pays, et benzène en France. Le benzène français et le benzol allemand ne font qu'un...
- dans notre propre pays, il y a de multiples recouvrements des différents termes désignant, pour le chimiste, des corps purs, et pour l'industriel, des mélanges complexes, obtenus dans des conditions de fabrication standard.
  Mais de faibles variations dans les conditions de préparation entraîneront des changements notables dans le pourcentage des différentes fractions d'un distillat, par exemple (55).

C'est pourquoi nous rappellerons quelques définitions :

- LE BENZENE : C_6H_6 est un hydrocarbure cyclique aromatique de masse moléculaire 78. C'est un liquide incolore, mobile, d'odeur agréable. Sous la pression normale, la température de fusion est + 5,4° et celle d'ébullition 80°5. C'est un excellent solvant et une source de matières premières pour les industries des colorants, des médicaments, des plastiques.

- LES HYDROCARBURES AROMATIQUES contiennent au moins un cycle benzénique.

- Par BENZOL on désigne le produit de la distillation fractionnée du goudron de houille, contenant benzène, toluène, et leurs homologues supérieurs.
L'industrie utilise de nombreuses variantes de ce benzol.

- LES BENZOLS LEGERS du commerce contiennent de 40 à 84 p. 100 de benzène.

- LES BENZOLS LOURDS, désignés également sous le nom de <u>solvants naphtas</u>, ne contiennent que des traces de benzène ; 90 p. 100 en volume passent à la distillation, au-dessus de 145°, le départ ne se faisant pas au-dessous de 130°.

- LE nom de TOLUOL est réservé à des produits dont la distillation ne commence pas au-dessous de 100°. La teneur en benzène devrait en être inférieur à 5 p. 100.

- LES ESSENCES du commerce sont des mélanges définis par leur courbe de distillation, dans lesquels du benzène peut entrer en proportions non négligeables. Jusqu'à 10 p. 100 dans l'essence F, jusqu'à 12 p.100 et plus dans le super-carburant, il y a quelques années, pour retomber actuellement à moins de 2 p. 100.

- LES PETROLES renferment des produits aromatiques en proportions variables, fortes proportions dans le pétrole de Bornéo, par exemple, (ce qui signifie qu'un changement dans les grands courants commerciaux tel celui lié à l'affaire de Suez, peut faire apparaître un risque toxique benzénique dans des secteurs où il était parfaitement inconnu...).

- Les teinturiers emploient des "SAVONS DE BENZENE" dont certains contiennent, et d'autres non, du benzène.

- Certains textes envisagent pour les solvants, le taux maximum d'HYDROCARBURES AROMATIQUES. Cette dénomination ne précise pas la part du benzène et est donc d'une remarquable ambiguïté.

De ce bref rappel on doit retenir que les produits industriels sont le plus souvent des mélanges, que de discrètes variations dans les conditions d'obtention de ces mélanges entraînent des changements notables dans la composition. C'est par de telles variations dans la distillation que la vaseline peut-être souillée, soit de goudrons, soit de benzène... Ce sont donc des difficultés technologiques qui entraînent l'imprécision de la terminologie.

Si le fabriquant éprouve de notables difficultés à livrer sous une dénomination donnée un produit constant, l'utilisateur rencontre les mêmes obstacles pour contrôler le produit qui lui est livré.

Déterminer le taux de benzène d'un solvant complexe est extrêmement délicat. Il n'y a pas de dosage simple. Même la chromatographie nécessite un étalonnage extrêmement minutieux et correspondant à un solvant déterminé. Il est difficile de séparer les constituants d'un solvant complexe, puisque des fractions lourdes passent à basse température, entraînées par les fractions légères.

C'est ainsi que H.B. ELKINS, étudiant 3 solvants naphtas du commerce, y trouve des taux de benzène allant de 0,6 à 7 p.100 (analyse chimique et spectrophotographique) (52).

Dans la région parisienne, certaines livraisons de cyclohexane contiennent jusqu'à 3 p. 100 de benzène.

Le benzène est ubiquitaire : il est extrêmement difficile de l'éliminer des différents solvants, et on doit considérer comme acquis le fait que l'ensemble des anomalies hématologiques rapportées à des solvants est liée à la présence de benzène dans ces derniers.
(R. TRUHAUT).

- EQUILIBRE GAZEUX EN FONCTION DE LA CONCENTRATION

Connaissant le taux de benzène d'un solvant complexe, on pourrait espérer en déduire facilement la tension de vapeur de benzène dans l'atmosphère située au-dessus du mélange, et préciser ainsi les dangers d'emploi. Ceci ne serait vrai que pour une évaporation complète, ce qui n'est jamais le cas. H.B. ELKINS insiste sur les déviations considérables de la loi de Raoult qu'il a observées en cas d'évaporation partielle, en confrontant les taux aériens calculés et l'évaporation mesurée, avec des solutions à faible pourcentage de benzène. Il montre que l'estimation de la concentration de vapeur de benzène d'après la mesure des vapeurs totales, et le taux de benzène dans le solvant, est sujette à des erreurs considérables. Ces erreurs sont maxima pour des solvants contenant des composants à points d'ébullition élevés, atteignant un facteur 9 entre taux calculé et taux observé. Sur ces éléments, H.B. ELKINS insiste sur les dangers des naphtas contenant jusqu'à 2 p. 100 de benzène (51, 105).

La tension de vapeur du benzène à un poste suspect doit donc être mesurée, et non estimée indirectement ; mais n'ayant pas de méthode de mesure en continu de ce taux atmosphérique, nous ne pouvons obtenir qu'un taux instantané. Il est donc très astreignant, et difficile, de connaître les variations du taux de benzène atmosphérique en un point, au cours des différents cycles d'une fabrication.

- M.A.C. MAXIMUM ALLUABLE CONCENTRATION

La législation de nombreux pays définit une concentration maximum tolérable du benzène dans l'atmosphère, concentration considérée comme sans danger pour un travail de 8 heures par jour. Il s'agit là d'une notion légale, propre à un pays et à un moment déterminé.

- Les U.S.A. comme l'U.R.S.S. parlent de concentrations maxima tolérables, mais en U.R.S.S. ces concentrations sont déterminées par l'étude des modifications du conditionnement d'animaux, ou d'activités vitales, explorant donc une toxicité seulement fonctionnelle ; ces taux y sont de 6 ppm (20 mg/m3), alors qu'aux U.S.A. on se base sur les altérations hématologiques ou histologiques : les concentrations maxima tolérables sont de 25 ppm, soit 80 mg/m3 (89,50).

- En GRANDE BRETAGNE et en ALLEMAGNE DE L'OUEST, la valeur limite légale choisie est de 50 ppm, soit 160 mg/m3. Ceci correspond, pour un travailleur de force, à l'apport pulmonaire en 8 heures de 2,3 grammes de benzène, et, pour un travailleur manuel léger ventilant 20 l/minute, à 1,5 gramme...

Les différences de ces concentrations maxima tolérables expriment bien l'incertitude où nous sommes des concentrations réellement inoffensives (si toutefois il en existe) et donnent une zone de concentration de risque "possible" alors que le risque apparaît certain au-dessus des chiffres américains, improbable au-dessous du chiffre soviétique. Ces chiffres sont progressivement abaissés au fil des années, parallèlement aux progrès techniques et médicaux : H.B. ELKINS aux U.S.A. demande que la M.A.C. soit abaissée à 10 ppm (50).

Il faut souligner la difficulté extrême des essais de comparaisons entre taux atmosphériques et anomalies sanguines. Seules 6 publications donnent des taux atmosphériques au lieu d'intoxications humaines mortelles (13 morts : 1 à 60 ppm, 6 à 100 ppm, 1 à 150 ppm, 4 à 200 ppm, 1 à 400 ppm). Pour les intoxications non rapidement mortelles, les variations entre les critères sanguins retenus comme anormaux, les durées variables d'exposition, le mode d'étude, d'un malade ou d'une population de travailleurs, rendent difficilement comparables les diverses publications. De plus, nous avons vu que les limites techniques imposant un dosage instantané augmentent encore la marge d'incertitude (50). Enfin, sur le strict plan leucémigène, nous sommes totalement incapables de fixer des limites de sécurité.

- En FRANCE, plutôt que de choisir une concentration maxima tolérable, nécessairement arbitraire, on a cherché à exclure le benzène de tous les usages pour lesquels il pourrait être remplacé, et à utiliser des protections mécaniques chaque fois que cet usage restait indispensable. Cette attitude s'est révélée hautement efficace sur le plan de la prévention du benzolisme comme le montre la disparition du risque dans différentes professions, et la diminution régulière des cas signalés. Les solvants de remplacement ne sont pas sans présenter eux-mêmes des risques, ce qui limite évidemment leur emploi : la diminution du risque hématologique ne doit pas faire perdre de vue le risque d'incendie ou d'explosion de certains solvants abusivement proposés sur le marché (mourir brûlé vif ne vaut pas mieux que mourir aplasique !). Une surveillance extrêmement stricte ainsi que la mise au point permanente de nouvelles techniques sont nécessaires pour écarter ces différents risques.

- LES PRODUITS DE REMPLACEMENT DES BENZOLS

Ils sont multiples, et employés purs ou sous forme de mélanges. Ce sont : le trichloréthylène, d'autres dérivés chlorés dichloréthylène et tétrachloréthylène (perchloréthylène), certains homologues supérieurs du benzène, des produits d'hydrogénation, des hydrocarbures aromatiques : cyclohexane, méthylcyclohexane, cyclohexène (56).

De longues séries d'expérimentation ont permis de ramener au seul benzène la toxicité hématologique des différents solvants complexes (R. FABRE et R. TRUHAUT).

Les Styrènes sont des hydrocarbures benzéniques, et rentrent par là même dans le cadre légal de protection du benzolisme. En fait, on n'a jamais observé de toxicité hématologique avec ces produits.

B - REGLEMENTATION OU LES OBLIGATIONS DE L'EMPLOYEUR

C'est le premier janvier 1931 que le "benzinisme" a été classé comme maladie professionnelle. De multiples textes réglementaires ont vu le jour à son sujet. Ils forment un ensemble touffu et complexe, puisque la réglementation française du benzolisme trouve sa source à la fois dans les textes spéciaux visant particulièrement la prévention contre cette maladie, et dans la législation générale sur l'hygiène industrielle, les accidents du travail et les maladies professionnelles. Trois notions sont essentielles : déclaration, réparation, prévention (4).

a) Déclaration

Indépendamment de l'obligation qui est faite à tout médecin de déclarer à l'Inspection du Travail tous les cas de maladies dont il a connaissance et qui ont, ou ont peut-être, une origine professionnelle, tout employeur qui utilise des procédés de travail susceptibles de provoquer des maladies professionnelles est également tenu d'en faire la déclaration à la Caisse Primaire de Sécurité Sociale et à l'Inspection du Travail.

Les procédés de travail à déclarer sont ceux qui sont cités au tableau IV des maladies professionnelles, concernant les produits benzéniques. Ce tableau a un caractère très général visant le benzène et ses homologues, ainsi que les produits qui en contiennent. Seuls les homologues contenant une ou plusieurs liaisons éthyléniques : styrène et vinyl-toluène, sont considérés par l'usage comme en dehors de ce tableau bien que la loi soit muette sur ce point.

L'énumération des travaux concernés est extrêmement large et non limitative.

b) Réparation

Le benzolisme comme toute maladie professionnelle est assimilable à un accident du Travail, et toute la réglementation de ce chapitre lui est applicable.

La réparation des leucémies benzéniques se fait sous la forme "maladie professionnelle", la présomption d'origine jouant au bénéfice du malade dans la limite des délais légaux.

Le délai de prise en charge est actuellement de 10 ans ; c'est la période de temps comptée à partir du moment où l'intéressé a cessé d'être professionnellement en contact avec le produit nocif, pendant laquelle la leucémie qui viendrait à se déclarer serait présumée avoir une origine professionnelle.

L'apparition d'hémopathies benzoliques dans une entreprise a des répercussions financières sur celle-ci. En effet, le taux de cotisation des entreprises employant plus de 300 ouvriers est établi en fonction du coût exact des risques de chaque entreprise. Pour les entreprises de moindre importance, dans un but de prévention, la réglementation a prévu que les Caisses de Sécurité Sociale avaient la faculté d'accorder des ristournes (jusqu'à 25 p. 100) sur les cotisations dues au titre des Accidents du Travail. Inversement, ces mêmes Caisses peuvent imposer des cotisations supplémentaires aux Etablissements qui n'auraient pas satisfait aux mises en demeure de prendre des mesures de sécurité, jugées nécessaires par les Contrôleurs de Sécurité, (augmentation de 25 p. 100 pouvant même être portée à 200 p. 100 en cas de récidives, ceci très exceptionnellement).

c) Prévention

Les obligations de l'employeur comportent, à ce propos, la surveillance du personnel, les interdictions et les restrictions d'emploi de certains produits, les obligations d'étiquetage (68).

La surveillance médicale du personnel doit être, après l'examen d'embauche, semestrielle, avec examen hématologique, et tenue d'un registre spécial où doivent être consignées les absences du personnel pour cause de maladie.
L'arrêté du 11 Septembre 1947 donne une série de recommandations précises aux médecins chargés de l'examen du personnel, en vue de déterminer les sujets aptes ou inaptes aux travaux comportant des risques d'intoxication benzolique.
Les industriels peuvent obtenir une dispense de ces obligations, si les hydrocarbures benzéniques, employés à la température ambiante, ne distillent pas plus de 1 p. 100 à 130° et au moins 90 p. 100 après 145°, ce qui correspond très précisément au "solvant Naphta". Mais nous avons vu que justement ce solvant Naphta pouvait entraîner des risques toxiques réels.
Les interdictions d'emplois frappent essentiellement l'usage du benzène ou des produits en contenant comme dissolvant. Ces interdictions ont permis la diminution ou la disparition du risque dans les industries de la chaussure, du vêtement imperméable, des fleurs artificielles. Les solvants aromatiques du type Naphta, ou plus lourds, ne sont pas touchés par ces mesures.
L'usage du benzol-matière-première n'est évidemment pas limité par ces textes.
L'esprit de cette réglementation précise, tatillonne mais efficace, est d'exclure progressivement le benzol de tous les emplois où il est susceptible d'entraîner une exposition humaine, et, pour les travaux où son usage reste indispensable, d'imposer des protections mécaniques telles que les taux au niveau des voies respiratoires soient nuls.
Les obligations légales d'étiquetage ont pour but d'informer l'utilisateur des dangers des produits employés. Une étiquette normalisée, rouge, verte ou jaune selon le contenu en "hydrocarbures benzéniques" de la fraction en volume distillant avant 130°, 145° ou 200° doit être apposée sur les récipients de solvants dangereux. Récipients de moins d'un litre, taux en hydrocarbures benzéniques inférieurs à 2 p. 100 sont dispensés d'étiquettes spéciales.

La conception de la réglementation de la protection du travailleur est extrêmement variable selon les pays.

A côté de la France, Belgique et Italie ont édifié des réglementations méticuleuses. Depuis 1960, l'emploi de solvants contenant plus de 1 p.100 de benzène est interdit en Belgique pour les travaux de dégraissage, de collage de vêtement imperméables et de chaussures, d'héliogravures, etc... La réglementation italienne date de 1963, avec une tolérance de 2 p.100 de "benzène impureté" dans les solvants utilisés pour les travaux visés. Il faut rapprocher la richesse de la littérature italienne en benzolisme, de la mise en place très récente de cette législation.

En Grande Bretagne et aux Pays Bas, la réglementation se limite à celle, générale, de l'hygiène industrielle, l'application dans chaque cas particulier étant laissée à l'appréciation du responsable de l'entreprise.

Quelques pays ont un régime intermédiaire, avec, outre une réglementation générale, quelques dispositions particulières aux solvants. Limitation de la teneur des atmosphères en benzène en Espagne (1960) : 220 mg/m3 pour les hommes, 110 mg/m3 pour les femmes; réduction du temps de travail du personnel exposé en Autriche (1935) ; publicité auprès des utilisateurs de solvants sur les dangers du benzolisme en Suisse; simple étiquetage obligatoire en Allemagne (1959) pour les produits contenant plus de 10 p.100 de benzène. Il n'y a pas de réglementation particulière au Portugal ou au Japon.

Les changements de courants commerciaux et l'ouverture relative des frontières dans le cadre du Marché Commun, rendent indispensables un redoublement de vigilance dans la lutte contre le benzolisme et une tentative d'unification de ces législations, au moins en ce qui concerne les obligations d'étiquetage et les limitations d'emploi. C'est dans cet esprit que le Conseil de l'Europe a publié en 1962 un opuscule sur la "possibilité de remplacement des benzols par des dissolvants moins toxiques" (Strasbourg, 1962, 26).

C - LE DIAGNOSTIC D'EXPOSITION AU RISQUE BENZENIQUE

- PROFESSIONS ET RISQUE BENZENIQUE

L'interrogatoire, centré sur la profession, constitue la première étape de l'enquête (139).

Certains métiers continuent à comporter des risques réels, avant tout celui de peintre au pistolet, en cas de solvants benzéniques, et quand les mesures de protection technique ne sont pas parfaites. Il faut se faire préciser les conditions exactes du travail, la taille de l'atelier, l'existence de cabine à rideau d'eau, d'aspiration, le port d'une cagoule etc... Y a-t-il odeur de peinture ? les vêtements sont-ils tachés, ce qui témoigne du risque ?

Il faut actuellement opposer formellement l'importance du risque des peintres, tels les tôliers carrossiers, travaillant dans des conditions artisanales, sans aspiration, négligeant de mettre leur masque de protection, et la quasi disparition du risque toxique des installations modernes, où des pistolets "air less" et l'association de rideau d'eau et d'aspirations judicieuses, permettent d'obtenir une absence de contamination de l'atmosphère respiratoire par les solvants. Ce sont d'ailleurs les mêmes entreprises qui sont capables à la fois de contrôler leurs livraisons en refoulant les solvants contenant un taux notable de benzène, et de moderniser les postes de travail des peintres au pistolet. Moins d'un tiers des peintres au pistolet de la région parisienne sont finalement réellement exposés à une inhalation de solvants mais ils le sont alors de manière massive. Que les solvants contiennent des proportions notables de benzène, et l'on verra apparaître des atteintes hématologiques. La faible diminution du nombre annuel d'atteinte hématologique dans la métallurgie, où les trois quart des sujets atteints sont des peintres, montre bien la persistance de ce risque (tableau XII).

Dans beaucoup de métiers, ces risques ont notablement diminué avec l'usage de solvants de remplacement, et l'utilisation d'appareillages fonctionnant en circuit fermé. C'est le cas de l'industrie du caoutchouc, des textiles et vêtements, de la teinturerie où le dernier cas pris en charge dans la région parisienne remonte à 1961. Les risques ont diminué très rapidement jusque vers 1954-1956 et plus lentement ensuite.

La chimie représente une évolution intermédiaire avec une diminution de moitié seulement des nouveaux cas annuels depuis 15 ans.

Outre la profession, il faut rechercher d'autres éléments d'orientation, telles la notion d'une surveillance hématologique, et la description des produits utilisés. La présence d'une étiquette rouge, verte ou jaune, devrait permettre d'être toujours au moins informé du risque.

Souvent la description des conditions de travail ne permet que d'évoquer un risque et de faire déclencher une enquête sur les lieux du travail, par les enquêteurs spécialisés du service des Maladies Professionnelles.

Pratiquement, les difficultés sont nombreuses et tiennent soit aux traditions, soit aux particularités technologiques :

- le secret commercial, dogme plus âprement défendu que le secret médical, est un fossile vivant, hérité du XIX ème siècle. Il est abandonné dans les pays industriellement comparables à la France, U.S.A. ou Allemagne de l'Ouest, où le dépôt des formules industrielles ou agricoles est obligatoire.
  Il n'est abandonné en France que dans l'industrie pharmaceutique.
- les variations possibles selon les lots de fabrication d'un produit sont pratiquement impossibles à contrôler quand on ignore la composition théorique de ce produit, donc en l'absence de dépôt de formule ...

- l'utilisation -illégale- d'un carburant comme solvant entraîne une ignorance totale des risques par l'utilisateur, puisqu'il n'y a pas d'étiquette et que la composition elle-même varie selon les périodes (5 à 10 p.100 benzène dans l'essence F par exemple).

Même si on fait prélever des échantillons des solvants utilisés, les difficultés continuent. Les analyses sont très délicates, les méthodes précises sont adaptées à tel ou tel mélange, ces examens sont longs et minutieux. Finalement, seul un taux de benzène inférieur à 0,5 p.100 dans le solvant étudié fera considérer le risque comme minime.

Il est souvent impossible d'avoir communication des solvants utilisés, et les enquêtes rétrospectives sur 10 ans sont d'une désespérante complexité. Enfin, à côté des benzolismes professionnels, il faut souligner la possibilité d'intoxication lors de bricolage ou de travail noir qui ne sera avoué qu'avec réticences...

Les dosages dans l'atmosphère, au niveau du poste de travail sont difficiles, et discontinus. On ne peut connaître qu'un taux instantané. De grands espoirs sont mis dans les prochaines possibilités de surveillance en continue.

Les dosages à partir du sujet n'auront de valeur que positifs (puisque négatifs ils n'éliminent pas une exposition antérieure).

MALADES PRIS EN CHARGE EN MALADIE PROFESSIONNELLE

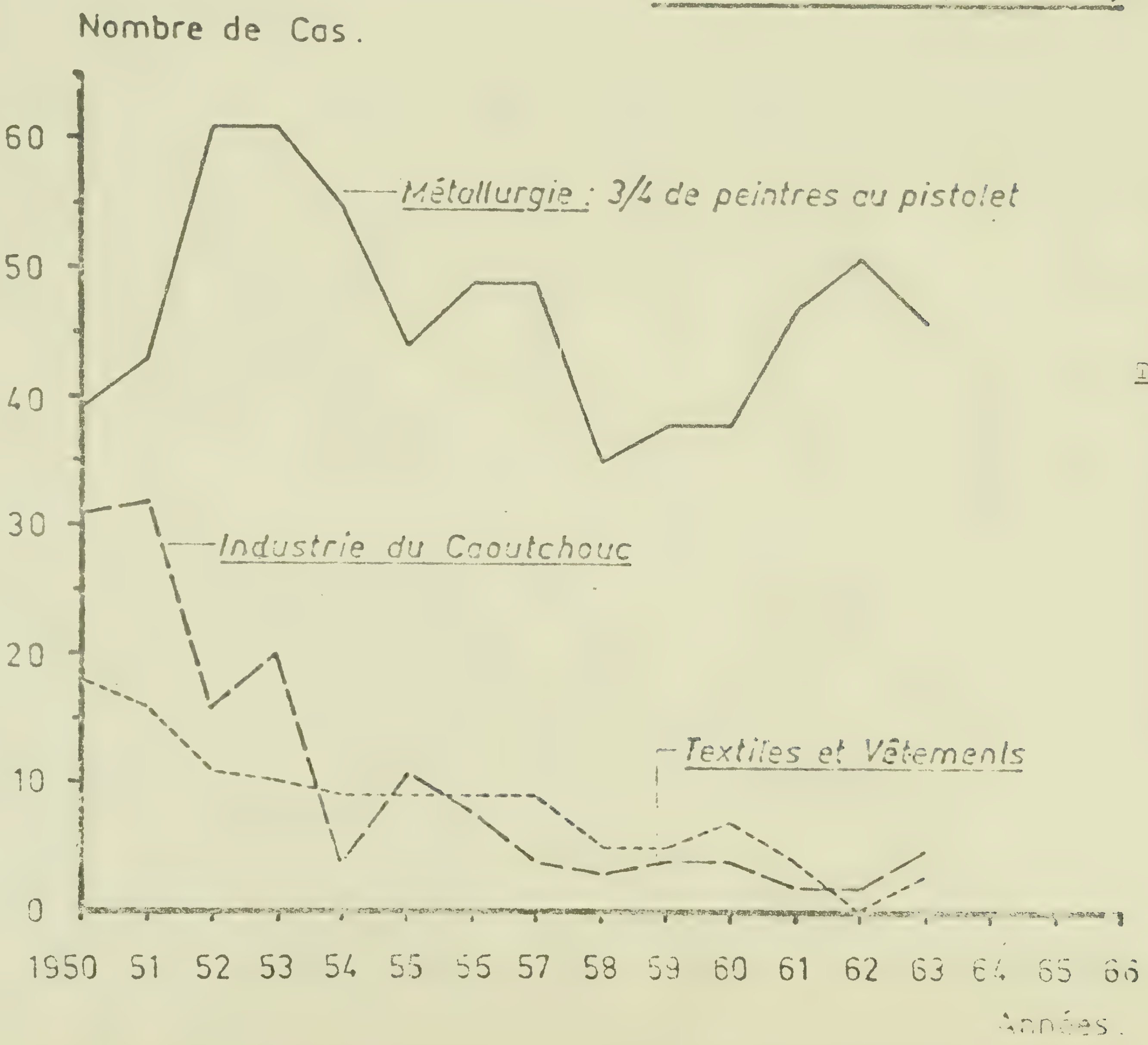
"BENZOLISME" DANS LA REGION PARISIENNE 1960 à 1965)

TABLEAU XI

COMITES TECHNIQUES	FEMMES	HOMMES	TOTAL
Bois (vernissage)	1	2	3
Caoutchouc (fabrication)	3	2	5
Chimie	15	11	26
Cuirs et peaux	6	-	6
Imprimerie	1	7	8
Métallurgie : peinture et Vernis au pistolet	14	49	63
Métallurgie divers	12	17	29
Teinturerie	3	-	3
Divers	15	7	22
	70	95	165

TABLEAU XII

BENZOLISMES "MALADIE PROFESSIONNELLE" EN FRANCE (détails)



EXPOSITION BENZENIQUE DE L'ENSEMBLE DES LEUCOSES BENZENIQUES DE LA REGION PARISIENNE ENTRE 1950 ET 1965

TABLEAU XIII

Risque Benzénique	L.A.	L.L.C.	L.M.C.	TOTAL
Peintres au pistolet	6	3	7	16
Peintures autres	3	1	0	4
Héliogravures et Reproductions	5	2	3	10
Teintureries, argentures, Colles	6	2	2	10
Divers	4	2	4	10
Total	24	10	16	50

- BENZENEMIE

Le dosage du benzène dans le sang a été très étudié, successivement vanté et honnis.

Techniquement, d'un échantillon de sang sur anti-coagulant on entraîne le benzène par un courant d'air chaud. Une nitration est suivie d'extraction par la butanone et de dosage colorimétrique.

La sensibilité est de 30 à 40 gammas/litre. Normalement, il n'y a pas de benzène dans le sang. Après exposition, les taux de benzène peuvent atteindre plusieurs centaines de gammas par litre (137).

En 1950, J. BERNARD et L. BRAIER insistaient sur la valeur de cet examen pour le diagnostic de leucémies liées au benzène (7, 8, 16). En 1952, S. TARA et Col., sur 403 observations, mettaient en doute sa valeur diagnostique (129).

Une étude de A. CAVIGNEAUX, 1959-1960, lors de deux intoxications collectives dans des ateliers d'héliogravure a donné les résultats suivants :

- premier atelier, 37 ouvriers incommodés, 27 dosages dont 6 sont négatifs, et 21 positifs, 100 à 300 gammas par litre,
- deuxième atelier, 143 ouvriers incommodés, 35 prélèvements sanguins restent négatifs,
- les dosages atmosphériques n'ont pas retrouvé la présence de benzène ni dans l'un, ni dans l'autre atelier. L'étude des solvants a révélé la présence de benzène dans le produit employé dans le premier atelier à un taux de 1,4 p.100.

Ces deux intoxications collectives ont été liées à des modifications des systèmes de ventilation. Les dosages dans l'air sont en défaut. La benzénémie apparaît là dans sa vraie signification, c'est-à-dire comme témoin de l'exposition au risque.

Nous nous sommes préoccupés de vérifier l'absence de benzénémie positive en l'absence de toute exposition, uniquement liée à des poussées évolutives d'hémopathies. Dix dosages effectués sur des sangs très hyperleucocytosiques (50.000 à 250.000 leucocytes), sont restés négatifs.

Des incertitudes subsistent, relatives à la persistance de taux sanguins élevés, aux facteurs individuels, à la répartition du benzène.

La durée de la persistance de taux sanguins élevés est surprenante ; à côté de la régularité de taux sanguins élevés en période d'exposition, ou après des délais de quelques jours, il faut souligner la possibilité de benzénémies élevées pendant de longs délais, plusieurs mois ou années après la fin de l'exposition (8, 11, 12), mais ceci n'apparaît aucunement obligatoire. On connait en effet de nombreuses observations où les conditions de travail, les prélèvements atmosphériques, permettent d'affirmer l'exposition benzénique, mais où la mesure de la benzénémie plusieurs mois après l'arrêt de travail donne des taux nuls.

Enfin, on retrouve dans certaines observations des variations de la benzénémie au cours du temps, parfois contemporaines de poussées évolutives leucosiques. (obs. XIV).

Des facteurs individuels interfèrent certainement avec les modalités d'exposition pour déterminer la benzénémie. Les sujets ne sont pas égaux devant le benzène (L. BRAIER : 16). On ne sait pas à quoi correspondent ces variations liées au terrain, s'il existe des populations biochimiques distinctes ayant d'inégales capacités de métaboliser le benzène.

De même, on ne connaît pas la répartition du benzène, entre le plasma et les éléments figurés du sang.

A côté des expositions benzéniques professionnelles, il faut souligner la possibilité d'expositions non professionnelles, en milieu familial (trace de benzène dans la vaseline, dans les gateaux aux amandes, dans les boules de naphtaline, etc...) donnant elles aussi des taux sanguins significatifs.

La possibilité de benzénémie d'origine endogène n'a pas été confirmée.

Finalement, la benzénémie apparaît comme un bon témoin d'exposition au risque. Une benzénémie positive permet d'affirmer l'exposition au risque, sans pouvoir en préciser la date. Une benzénémie négative ne permet pas d'éliminer une exposition antérieure.

Par contre, nous n'avons pas retrouvé d'arguments convainquants permettant de lier une benzénémie positive, et l'origine benzénique d'une hémopathie maligne.

La découverte de benzène dans les organes hématopoïétiques, moelle ou ganglions, a la même signification et pose les mêmes problèmes.

La nécessité d'un prélèvement de sang par ponction veineuse, la difficulté et la minutie du dosage sont les deux obstacles qui ont empêché ce dosage de devenir un moyen de dépistage du benzolisme. Pratiquement, la mesure de la benzénémie n'est faite que devant l'apparition d'anomalies hématologiques, pour préciser l'exposition au risque. On ne peut tenir compte que des résultats positifs.

- <u>BENZENEMIE DE NOS LEUCEMIES</u>

<u>Sur 13 L.C.M.</u>, 6 fois la benzénémie a été dosée :

2 taux élevés 0,1 et 0,3 mg/l : intérêt diagnostique confirme le risque.

1 taux bas 0,3

1 fois présence d'homologue sup. du benzène.

2 résultats nuls.

<u>Sur 8 L.L.C.</u>, 4 malades étudiés :

2 taux nuls

2 taux franchement positifs

chez un malade (XIV), variations de la benzénémie au fil de l'évolution, hausse à 1 mg/l lors d'une poussée leucémique.

<u>Sur 23 L.A.</u> 9 malades étudiés :

3 taux nuls

3 taux bas, 0,03

3 taux franchement élevés.

Pour 19 malades étudiés, 7 fois ce dosage affirme tant l'exposition que son intensité.

TAUX DE BENZENE SANGUIN DE 19 DES LEUCEMIES DE CE TRAVAIL

TABLEAU XIV

	Elevé	Bas	Nul	Particulier
6 L.M.C.	2	1	2	1 "homologues supérieurs"
4 L.L.C.	2	-	2	1 hausse en poussée
9 L.A.	3	3	3	

- AUTRES MOYENS DE DEPISTAGE

Le test de ROTTER (Budapest) au dichlorophénol-indophénol, explorant l'appauvrissement de l'organisme en vitamine C, n'a pas été, à notre connaissance, utilisé en France pour le dépistage de l'imprégnation benzolique (M. LOB.1961 : 90, I. GONTZEA 1965 : 65).

On peut étudier à partir des urines sulfates et phénols.

Le rapport sulfate minéraux/sulfates totaux reste normal pendant un travail physique léger dans une atmosphère à 100 gammas par litre de benzène dans l'air, et n'atteindra des chiffres anormaux que pour une richesse de l'atmosphère en benzène supérieure à 150 gammas/l. C'est dire l'intérêt du dosage des phénols urinaires, test dont la sensibilité est nettement supérieure. Un taux inférieur à 40 mg/24 h. permet d'écarter l'exposition benzénique ; cette exposition entraîne des taux supérieurs à 100 mg/l sans caractère quantitatif précis. C'est donc là un test d'exposition au risque, facilement utilisable en test collectif (J. TEISINGER, 1955) (131).

Pratiquement, un dosage précis se fait par chromatographie en phase gazeuse, sur des urines émises moins de huit heures après l'arrêt du travail, ou en période de travail (R.A.MENARD, 1964 : 97).

Les perspectives d'avenir, comportent l'espoir de la mise au point et de la généralisation des dosages sur l'air expiré, après le travail. L'ouvrier ramène un tube à la maison, l'ouvre, souffle dedans, le ferme, le rend le lendemain. Un dosage extrêmement rapide est fait en étudiant la raie d'absorption du benzène dans l'infra-rouge. Ce test serait un moyen de surveillance collective incomparable, mais l'unité de lecture est extrêmement chère. Un tel dispositif de surveillance fonctionne dans certaines entreprises hollandaises (63).

Il est traditionnel de considérer la surveillance hématologique parmi les moyens de dépister l'imprégnation benzénique d'un sujet : en fait, des anomalies hématologiques ne traduisent pas une imprégnation benzénique, mais déjà une intoxication. Quand des anomalies existent, c'est leur coïncidence avec une exposition benzénique qui fera parler d'hémopathies benzéniques. A l'opposé, c'est bien avant l'apparition d'anomalies hématologiques qu'il est souhaitable de dépister une exposition au benzène, justement pour renforcer la prévention, supprimer l'exposition, éviter l'intoxication et l'hémopathie.

Actuellement cependant, la seule surveillance légalement obligatoire pour les travailleurs utilisant des solvants benzéniques est cette surveillance hématologique.

D - LA SURVEILLANCE HEMATOLOGIQUE DU TRAVAILLEUR

Quels enseignements apporte une telle surveillance ? est-elle utile ? est-elle suffisante ?

Les travaux publiés sur ce sujet sont de différents types : modalités de la surveillance, enquêtes horizontales et verticales. La qualité de cette surveillance doit être correcte, la loi appliquée, avant de pouvoir tirer un enseignement de cette surveillance. (11, 15, 32).

Des enquêtes horizontales analysent les hémogrammes d'un grand nombre de sujets, ces sujets n'étant pas personnalisés. Dans ces enquêtes, 8 ouvriers travaillant chacun 3 mois pèsent autant qu'un ouvrier surveillé pendant deux ans. Les risques explorés sont extrêmement divers, les ouvriers venant d'entreprises différentes.

Madame MALLEIN COUTHON dans sa thèse analyse les enseignements de 6.061 hémogrammes (92). L. PARDON tire les enseignements de 10.000 numérations (107).

Malgré les indéterminations tant sur la nature des solvants que sur l'ancienneté et l'intensité de l'exposition, et l'ignorance de l'état antérieur des sujets, les auteurs insistent sur l'utilité de ce dépistage. Plus de la moitié des anomalies dépistées ne sont pas liées à un facteur professionnel, et entraînent la découverte d'affections latentes augmentant ainsi la sécurité du personnel. Dans les cas où un facteur professionnel est possible, un arrêt de travail ou un changement de poste permet d'écarter le travailleur de l'atmosphère toxique.

Par contre, par là même, il échappe à toute surveillance ultérieure. Un malade dont l'hémogramme justifie un changement de poste, et qui n'est pas surveillé par une structure médicale de soins (hôpital ou médecin praticien), échappe après son changement de poste à tout contrôle hématologique. Une étape intermédiaire de la protection, la prévention, s'intercalerait avec opportunité entre la prophylaxie et la réparation. Enfin, si les cas graves sont exceptionnels, il n'est pas inutile de les dépister très tôt, les chances d'obtenir une rémission complète étant augmentées dans de nombreuses leucoses, par un traitement précoce, et surtout, le pronostic des pancytopénies étant singulièrement aggravé par la persistance de l'intoxication.

D'autres enquêtes relatent la surveillance d'un groupe limité mais défini de travailleurs pendant une longue durée.

G. CASSAN expose comment une surveillance de routine, par l'apparition d'anomalies hématologiques chez la moitié des ouvrières d'un atelier, fera découvrir une erreur de prévention technique. La surveillance hématologique répond dans ce cas très précisément aux espoirs que le législateur fondait sur elle (21). P. LABADIE insiste sur les anomalies de répartition des populations de numérations des hématies ou des polynucléaires, de sujets exposés au benzène et dont aucun n'a d'anomalie patente. La dispersion des chiffres autour de la moyenne est plus grande que pour une population témoin, "pour être inoffensive, l'imprégnation toxique n'en existe pas moins" (25).

G. SAITA, surveillant un groupe de rotograveurs après une exposition benzolique sévère (38 ouvriers ayant une atteinte hématologique sur les 49 de l'atelier) insiste sur la longue durée des anomalies constatées et sur la fréquence de fléchissements hématologiques à distance de l'accident. Deux ans après cette intoxication, sur les 18 ouvriers revus, un seul a un sang strictement normal (122).

La surveillance hématologique des ouvriers exposés apparaît donc comme extrêmement utile, comme un important facteur de sécurité. Mais elle apparaît insuffisante, ne pouvant déceler que des intoxications alors qu'il faudrait dépister les imprégnations toxiques. C'est dire tout l'intérêt de la mise au point de tests simples d'imprégnation toxique, analyse des gaz expirés ou dosages de phénols urinaires qui devraient bientôt compléter les mesures de dépistage de contact benzolique.

E - METABOLISME DU BENZENE

La pénétration du benzène dans l'organisme, se fait par la voie respiratoire (2,37) l'ingestion accidentelle est exceptionnelle et donne une intoxication aiguë ; la pénétration transcutanée est minime ou nulle (L.G. CONCA 1955, 25).

La quantité de benzène qui arrive au contact de la membrane alvéolaire dépend de la concentration du benzène dans l'atmosphère, du temps d'exposition à l'atmosphère souillée et de la ventilation du travailleur, c'est-à-dire de son activité physique. Pour un travailleur manuel ventilant 21 litres minute , et travaillant 8 heures dans une atmosphère à 100 mg/m3, elle sera de 1 gramme chaque jour.

On s'est beaucoup préoccupé du sort du benzène dans l'organisme. Une grande partie est éliminée par les poumons ; mais une fraction notable, 15 à 60 p. 100 selon le sujet et les conditions de l'intoxication, reste dans l'organisme, où on peut en retrouver après plusieurs mois. Dans le sang, on ne sait pas si le benzène est fixé sur des éléments figurés, ou dissout dans le plasma ou dans les lipoprotéines circulantes.

Le stockage se fait dans les graisses, et la localisation élective du benzène dans la moelle a été démontrée entre autres par L. LAURIAN (1937) et L. VERAIN (1949). Le benzène stocké semble pouvoir subir des transformations locales, et l'on insiste en particulier sur le catabolisme médullaire.

Dans l'organisme, le benzène subit des transformations métaboliques : oxydation et conjugaison de siège surtout hépatique, avant l'excrétion. L'oxydation de l'hydrocarbure a été confirmée par les recherches de D.V. PARKE et R.T. WILLIAMS travaillant avec du benzène marqué au C 14 (108). Elle donne des composés phénoliques ; phénol, pyrocatéchol, hydroquinol et même trihydroxy 1-2-4 benzène ou hydroxyhydroquinol. Dans la phase de conjugaison, les fonctions phénol sont bloquées soit par l'acide sulfurique, sulfoconjugaison, soit par l'acide glycuronique, glycoconjugaison. Il y a enfin élimination urinaire, sous forme de sels alcalins des acides phényl sulfurique et phényl glycuronique ainsi formés.

F - MECANISME DE LA TOXICITE CHRONIQUE HEMATOLOGIQUE DU BENZENE

Le benzène est un poison de la multiplication cellulaire. En clinique, il a pu, et il continue par certains, être utilisé dans le traitement des leucémies chroniques avec de bons résultats. L. BRATER cite en 1953 15 observations de leucémies chroniques traitées ainsi avec des rémissions "aussi bonnes qu'après radiothérapie". Il s'agit là d'une véritable étude expérimentale de l'effet hématologique du benzène sur une préparation sensibilisée puisqu'ayant perdu son contrôle homéostasique normal. Les doses utilisées varient de 1 à 10 g/ jour. L'administration de donneurs de méthyls (choline et méthionine) permettrait pour L. BRATER de contrôler les effets nocifs du benzène, par conversion en méthyl-benzène : toluène, en thérapeutique comme devant une intoxication (14).

En culture de cellules, RONDANELLI a pu confirmer que le benzène produit des anomalies du cycle mitotique d'érythroblastes de triton. Il a observé des anomalies nucléaires avec noyaux géants, cellules binucléées, mitoses tripolaires, arrêt de la mitose en métaphase ou en anaphase. Des noyaux avec des anomalies de volume peuvent être observés, par reconstruction à partir de stades (prophase, métaphase, plaque équatoriale) arrêtés, donnant des cellules géantes et des noyaux polyploïdes. Les anomalies sont proches des anomalies des érythroblastes décrites dans les érythroleucoses benzéniques (121).

- <u>ANOMALIES CHROMOSOMIQUES</u>

La signification des anomalies chromosomiques observées chez des sujets intoxiqués par le benzène est délicate à apprécier. D'une part, les anomalies observées sur les mitoses des lymphocytes circulants sont à un taux très voisin du taux normal des observations toujours retrouvées sur les lymphocytes. Même si leur fréquence se confirme comme significativement élevée, ce peut-être le simple témoignage de l'action toxique directe du benzène, sans que l'on puisse en faire un argument direct en faveur du rôle leucémigène du benzène. (IM TOUGH, 1965, G. POLLINI, 1964).

D'autre part, les importantes anomalies des caryotypes des cellules médullaires des sujets aplasiques, plus facilement rattachéesà l'action directe du benzène qu'à l'aplasie, posent le problème des changements chromosomiques et de la pathogénie des tumeurs malignes. G. POLLINI sur 342 cartes chromosomiques, obtenues à partir de patients en aplasie sévère, a obtenu 70 p. 100 de caryotypes anormaux par le nombre ou la structure des chromosomes (96, 114, 115, 116, 135).

Mais ce n'est pas le benzène lui-même qui est cytotoxique, mais ses dérivés d'oxydations, les phénols. Une série d'expériences montre l'action anti-mitotique de ces corps. L. DUCREY et Col. ont comparé l'action cyto-toxique de la colchicine et de l'hydroquinol sur des oeufs d'oursin.

L'hydroquinol entraîne une diminution de 50 p. 100 des mitoses dès la concentration de 0,5 mg/litre, soit une concentration 30 fois plus faible que celle nécessaire dans le cas de la colchicine...

Cette haute toxicité des phénols et tout particulièrement des diphénols a été confirmée sur des cultures de moelle de rat, de cobaye ou de lapin (L. HARRISON et L. RAUDOLL, 1948).

On s'est demandé de plus si le benzène non transformé ne pouvait pas sensibiliser la moelle osseuse à l'action antimitotique des phénols, tout comme l'éther ou le chloroforme sensibilisent des tissus végétaux à l'action de la colchicine (L. DEYSSON, 1944).

Il faut souligner que les solvants de remplacement sans toxicité hématologique, suivent des voies métaboliques différentes de celle du benzène et que leur dégradation aboutit à des acides résultant de l'ouverture oxydative du noyau, ou de l'oxydation d'une chaîne latérale, sans formation de composés phénoliques (86).

La diffusion des troubles liée à l'intoxication benzénique est extrême.

Ainsi, la résistance osmotique leucocytaire est notablement diminuée (G. POLLINI, 1963, 117). Le pouvoir immunitaire du sang, à l'égard de germes typhiques diminue progressivement au cours de l'intoxication, pour presque disparaître. (R. RADDI, 1963, 118).

Le pouvoir complémentaire est diminué par le benzène de manière progressive, sans que l'on puisse savoir s'il s'agit d'un trouble de l'élaboration, ou de dénaturation des protéïnes (V. d'ANGELO, 1963 : 31).

Quant à la réponse du système réticulo-endothélial à l'administration de benzène, elle est encore mal connue, diffuse au niveau de ganglions, rate, thymus et moelle osseuse, maximum en plus de 72 heures, intense, avec formation de cellules géantes à corps étrangers dans la moelle. (Z.T. WIRTSCHAFFER, 1960, 145).

Les études de l'érythropoïèse par le fer radio-actif, ont montré chez le lapin intoxiqué par le benzène une extrême variabilité des résultats : hyperplasie chez les uns, hypoplasie chez les autres, parfois érythroblastolyses. (30, 106, 138).

Différents auteurs se sont attachés à étudier les modifications des enzymes sériques ou cellulaires chez des individus ou des animaux exposés au benzène.

J.Z. HANKE a observé une chute de la phosphatase alcaline chez des individus exposés au benzène. Il a noté de plus chez quelques uns des sujets de ce groupe des modifications significatives de S.G.P.T. et aldolase sérique (69).

M. IKEDA a observé sur le rat une bonne corrélation entre l'activité des processus de sulfo-conjugaison et la susceptibilité à l'intoxication benzénique reflétée par la chute des leucocytes. Il a noté par contre l'absence de changement de la phényl 4 hydroxylase et de l'U.D.P. glycuronyl transférase (75).

S. GABOR, travaillant sur le rat, a noté une hausse transitoire suivie d'une baisse stable des peroxydases leucocytaires, une baisse discrète et tardive des Indol-phénol-oxydases leucocytaires (58).

L.R. MINA donne la baisse de l'anhydrase carbonique et des indophénol oxydases dans la phase finale de l'intoxication benzénique comme des indications, des modifications des processus d'oxydo-réduction cellulaires (101).

H. HASEGAWA évoque pour le blocage des catalases l'intervention non des phénols mais d'un autre dérivé (70).

Les dosages de DNA, de RNA les montrent variant de manière opposée, mais dans des sens différents selon les éléments considérés (103).

Il faut une extrême prudence dans l'interprétation de ces troubles pour ne pas attribuer à l'action directe du benzène une modification enzymatique liée seulement à l'anorexie et à la sous-alimentation, comme la baisse de la Xanthine-oxydase (G. KOIKE, 82).

On doit retenir de ces travaux, le polymorphisme des troubles que provoque une intoxication benzénique. De nombreux auteurs ont insisté sur la variabilité de la sensibilité individuelle.

A fortes concentrations, le benzène est nocif pour tout le monde : quelques intoxications collectives en sont les témoins, telles ces publications japonaises où plus de la moitié de la population exposée a des troubles hématologiques (72). La variabilité des réponses cliniques dans ces cas peut faire discuter à côté d'une différence d'exposition, tant la sensibilité individuelle que le caractère plus ou moins latent d'anomalies biochimiques. Aux faibles concentrations, il devient très difficile de juger. Un facteur sensibilité individuel peut jouer pour les atteintes non prolifératives. Mais rien ne permet de penser qu'il en est de même pour les atteintes leucosiques.

Dans notre profonde ignorance du mécanisme de survenue des leucémies, on ne peut que raisonner par analogie avec la carcinogenèse chimique pour tenter de préciser les différentes possibilités d'action leucémogène du benzène. Dans une première hypothèse, le benzène ou ses métabolites entraînent des altérations simultanées du support et des cellules souches, dans une autre hypothèse, les altérations sont localisées aux cellules souches, restant longtemps inapparentes, enfin dans une troisième hypothèse, les altérations sont longtemps limitées au support, au terrain biochimique "hôte" entraînant une moindre défense de celui-ci, soit vis-à-vis d'un virus leucémigène soit directement vis-à-vis d'un clone malin, que la mutation ait eu lieu sous l'action d'un virus, du benzène ou fasse partie des mutations "naturelles".

Il y aurait donc dans l'atteinte hématologique deux processus fondamentalement différents : l'un habituel, avec une relation dose/puissance, certaine aux fortes concentrations et un facteur individuel actuellement inlocalisable. C'est un effet radio-mimétique, lié aux phénols, responsable des hyper, et hypofonctionnements, des aplasies, avec une atteinte hématologique directe toxique, l'autre très indirect et aléatoire, avec une longue chaîne de conséquences indirectes, atteignant l'intégrité du sujet en tant qu'hôte et facilitant soit un développement viral, soit le développement d'un clone muté.

TROISIEME PARTIE

POPULATION EXPOSEE AU BENZENE ET RISQUE BENZENIQUE
ESSAIS DE CONFRONTATION

A - INCIDENCE LEUCEMIQUE

- Groupe des leucémies benzéniques
- Groupe des maladies professionnelles "benzolisme"
- Groupe des sujets exposés au benzène

B - INFLUENCE DU SEXE SUR LES MANIFESTATIONS DU BENZOLISME

- Sensibilité selon le sexe
- Répartition par sexe des leucémies benzéniques
- Répartition par sexe des "benzolismes"

C - SIGNIFICATION DES ANOMALIES PRELEUCEMIQUES

A - INCIDENCE LEUCEMIQUE

On constate, depuis que l'on dispose de données chiffrées utilisables, une augmentation de la mortalité par leucémie, une augmentation de l'incidence leucémique. (tableau XVII).

La régularité du phénomène à l'échelon mondial, même dans les pays où les moyens médicaux et hospitaliers de diagnostic ont peu varié sur des périodes notables d'observation, interdit de rattacher cette augmentation de fréquence à une meilleure connaissance des causes de décès, ou à la simple augmentation de la durée de vie moyenne.(13,24,45)

On peut se demander si cette augmentation de l'incidence leucémique n'est pas liée aux différents facteurs d' "environnement" caractéristiques du monde industriel où nous vivons. (26,73)

Le benzène, toxique médullaire indiscutable, fait-il partie de ces facteurs leucémiques que l'on cherche à dépister dans les produits alimentaires ou industriels ? L'étude de la population exposée au benzène, sujette à une véritable intoxication expérimentale collective, et sa confrontation avec les leucémies benzéniques observées peut-elle aider à préciser ce problème angoissant ?

Nous aurions voulu tenter de comparer trois groupes de travailleurs de la région parisienne :

- les travailleurs exposés au benzène
- les travailleurs ayant eu une atteinte hématologique rapportée au benzène
- les travailleurs ayant eu une leucémie rapportée au benzène c'est-à-dire les observations citées plus haut (tableau XIII).

De plus, on doit se demander si l'étude de la répartition par sexe, et de l'enchaînement anomalies toxiques - leucémie peut amener des arguments en faveur du rôle leucémigène du benzène.

E.C. VIGLIANI est le seul auteur - à notre connaissance - à avoir publié une évaluation de la population de travailleurs exposés au benzène pour la comparer au nombre des leucémies rapportées (142). Encore son évaluation est-elle grossière, de l'ordre de 3.000, certainement inférieure à 5.000 travailleurs. Il ne précise pas les variations de cette population exposée dans les années précédentes. On a observé 12 leucémies aiguës en quelques 4 ans sur cette population soit 12 cas pour 20.000 années d'exposition - sujet, ce qui correspond à 60 pour 100.000, endémie leucosique 10 fois supérieure à l'incidence moyenne de ces années.

- GROUPE DES LEUCEMIES BENZENIQUES

- Les cas de la littérature et ceux de ce travail donnent une évaluation de ces leucémies pour 16 ans. 8 femmes, 44 hommes.
- Le tableau XIII résume les expositions benzéniques.
- On peut considérer que cette évaluation sous-estime la coïncidence réelle de leucose et d'exposition benzénique dans les 10 ans antérieurs. En faveur de cette idée :
  - l'allongement récent de la durée de prise en charge
  - la difficulté d'obtenir la notion d'exposition
  - la difficulté des enquêtes rétrospectives sur 10 ans dans les cas "signalés".
  - les caractères du recrutement de notre série, où la majorité des prises en charge se fait pendant le travail entraînant le risque toxique (et non dans les années suivantes).
  - Le petit nombre de services hospitaliers dont sont issus ces cas.
  - Le fait que même dans les services spécialisés, la préoccupation de la leucémie, maladie professionnelle, amène à évoquer cette possibilité chez des malades en traitement depuis plusieurs années.
  - d'autre-part la répartition par années de ces différents cas peut se faire à partir des dates de décès. On obtient alors le tableau XVIII. Plusieurs malades disparaissent de notre étude.

GROUPE DES MALADIES PROFESSIONNELLES "BENZOLISMES"

Nous disposons de données précises pour les années 1960-1965.

En six ans, 70 femmes et 95 hommes soit 165 sujets. Les chiffres sont relativement stables pendant ces 6 années soit en moyenne chaque année : 11,6 femmes et 16 hommes soit 27,5 sujets (tableau XIX).

La diminution du nombre de cas signalés, à l'échelon de la France est une décroissance lente, régulière de 1950 à 1963, de près de la moitié. Mais il faut distinguer deux périodes : diminution rapide du nombre de cas en 1954, (passage de 163 à 161, 173, 161, 114) une descente beaucoup plus lente ensuite, proche de la stabilisation (95 cas en 1962) (tableau XX).

Dans la répartition par comité technique, on est frappé par la stabilité du nombre des cas signalés dans la métallurgie, la diminution se faisant aux dépens des autres secteurs d'activité (tableau XII).

Nous ne connaissons pas la répartition par sexe à l'échelon national.

- GROUPE DES SUJETS EXPOSES AU BENZENE

On peut les définir théoriquement : ces sujets seraient retenus comme exposés après des enquêtes analogues à celles qui aboutissent au rejet ou à la prise en charge en maladies professionnelles, c'est-à-dire, comportant : enquête sur les lieux du travail actuels et passés, dosages à partir du sujet, examen des solvants.

Il n'existe pas de tentatives d'évaluation de cette population dans la littérature. Il n'y a pas de moyen direct d'évaluation, et toutes les tentatives d'abord indirectes sont sujettes à critiques, puisque, par définition même, cette population est fluctuante, variable dans l'année à l'échelon des individus qui la composent ...

On peut se demander si le recensement des sujets soumis à une surveillance hématologique obligatoire peut constituer une évaluation de la population réellement exposée, et si l'ensemble des"leucémies benzéniques" étudiées est recruté dans cette population, seulement dans une fraction de celle-ci, ou à la fois dans celle-ci et dans la population non surveillée.

Dans l'attente des chiffres globaux de surveillances hématologiques, que pourrait fournir l'Inspection du Travail, on ne dispose que d'estimations sur le nombre de sujets surveillés. On est en droit d'extrapoler à partir d'une population de 420.000 salariés, surveillés par une structure collective inter-professionnelle, avec 6.200 surveillances hématologiques, soit un taux de 1,5 p. 100. Pour 2.000.000 de salariés, cela fait probablement quelques 300.000 surveillances hématologiques. L'énoncé de ce chiffre montre d'emblée que l'on est très loin de la population que nous cherchons à cerner, et d'où sont issu chaque année en moyenne trois leucosiques.
Le nombre des surveillances hématologiques est très largement supérieur au nombre des sujets exposés au benzène. Bien plus, les sujets qui sont l'objet d'une surveillance hématologique, sont justement ceux là même dont les conditions de travail sont satisfaisantes sur le plan de la prévention technique, puisque l'employeur est conscient du risque, et ceux pour lesquels le risque benzénique apparaît minime ou nul.

Il faut insister sur l'extrême variabilité des risques auxquels correspond cette surveillance. Par exemple, sur un échantillon de 57.200 travailleurs de l'industrie automobile de la région parisienne, correspondant à 4.363 surveillances hématologiques, nous trouvons 230 peintres au pistolet travaillant en cabine et avec masque, donc une protection technique impeccable, et environ autant de risques notables par difficultés de protection technique soit de l'ordre de 500 postes de travail exposés directement, les autres surveillances hématologiques correspondant à l'emploi de solvants, théoriquement dépourvus de benzène, mais où des taux notables peuvent apparaître au hasard des livraisons. Les plus grosses entreprises peuvent pratiquer, elles-mêmes, des contrôles sévères des livraisons qu'elles reçoivent, et refuser tout solvant contenant plus de 0,5 p. 100 de benzène, mais ceci suppose un laboratoire de contrôle équipé, par exemple, d'un spectrographe infra-rouge, privilège de rares entreprises suffisamment concentrées et équipées.

Dans tel centre inter-entreprises, sur 4.600 ouvriers, on trouve 33 surveillances hématologiques dont 26 risques saturnins et 7 risques benzoliques : 5 peintres au pistolet et 2 vernisseurs sur bois.

On trouvera des sujets exposés parmi ceux pour lesquels la prévention technique est insuffisante, par exemple les carrossiers peintres au pistolet, travaillant en milieu artisanal, et parmi ceux qui ne sont pas surveillés, donc pas recensés. Leur nombre diminue d'année en année vu la responsabilité lourde des employeurs en cas d'accidents (M.L. MALLEIN COUTHON : sur 19 hémopathies benzéniques, 11 n'avaient jamais eu de surveillance hématologique). Il faut citer enfin le problème du travail "noir", des peintres au pistolet travaillant quelques heures par semaine dans des garages, à des raccords de carrosserie, en plus de leur activité normale bien protégée : notre malade XXI n'a jamais été inscrit à la Sécurité Sociale.

On peut tenter une évaluation des travailleurs exposés pour l'industrie du collage d'Imperméables et de tissus caoutchoutés. Le risque dans cette activité souvent artisanale et faite à domicile a été massif jusqu'à l'apparition, dans le marché, de colles sans benzène avec interdiction d'emploi dés colles benzéniques soit vers 1954 - 1956. Les 36 entreprises de cette branche groupaient, en 1962, 1088 travailleurs (1052 + 36). Soit, si ces effectifs ont été stables, de l'ordre de 17.000 années d'exposition-sujet pour notre période d'observation. Or nous trouvons 6 cas de leucémies pour cette branche d'activité. (tableau XVI)

L'importance de la rubrique "Peintre au pistolet" dans le détail des expositions benzéniques rendrait très utile la connaissance du nombre de travailleurs exerçant cette activité.

Un premier abord du problème peut se faire par des données statistiques par métiers (tableau XVI) : il y a presque nécessairement un tôlier peintre au pistolet dans chaque entreprise de carrosserie (1033 entreprises en 1962). Mais de nombreux réparateurs automobiles, faisant de moins en moins de réparations mécaniques, ont tendance à faire de la tôlerie (2.485 Entr.). En supposant un peintre au pistolet dans chacune de ces entreprises, on arrive à 3.518 tôliers-peintres au pistolet. Cette estimation est

fausse, par excès, car l'évolution des activités des réparateurs automobiles de la mécanique à la tôlerie est récente, et encore partielle. On aurait pour 16 ans, entre 16.000 et 54.000 sujets exposés-années. Nous avons retrouvé 3 leucémies chez des tôliers-carrossiers-peintres au pistolet pendant cette période.

Un autre abord de l'estimation du nombre de peintres au pistolet peut se faire à partir du matériel utilisé.

Il se vend actuellement chaque année, dans la région parisienne, environ 15.000 pistolets de peintre (une entreprise spécialisée couvrant à elle seule 60 % du marché). La durée d'utilisation moyenne d'un pistolet est de 3 à 5 ans. Davantage entre les mains d'un artisan soigneux et en cas d'usage intermittent, beaucoup moins si le pistolet est manié par un manoeuvre (moins d'un an dans le bâtiment...). Il y a finalement entre 45.000 et 75.000 pistolets en service dans la région parisienne. Mais un peintre utilise plusieurs pistolets : chez un carrossier, on trouve toujours au moins le pistolet à noir de chassis, le pistolet à apprêt, et le pistolet à laque. Chez les constructeurs automobiles, le peintre a à sa disposition trois pistolets en cas de peinture par rafale (un actif, un en réserve, un pour le changement de couleur : Citroën). Sur la chaîne de peinture Simca, c'est 20 à 25 pistolets que le peintre a à sa disposition pour les différentes teintes, pouvant changer à chaque carrosserie. Finalement on peut admettre qu'un peintre dispose en moyenne de 4 pistolets, ce qui correspond à une population de peintres au pistolet comprise entre 11.000 et 20.000.

Nous avons vu que un tiers seulement des peintres au pistolet travaillait dans des conditions dangereuses. Cette estimation est basée sur les conditions de préventions techniques en 1964-1965 ; elle correspond aux résultats des enquêtes sur le risque effectué chaque fois qu'une maladie est déclarée comme peut-être professionnelle, avant prise en charge comme M.P. On aurait donc actuellement entre 4.000 et 6.600 peintres au pistolet exposés. Les peintres au pistolet fournissant les deux cinquièmes des prises en charge en M.P. benzolisme, (63 sur 165 pour 1960 à 1965) on peut estimer, sur ces bases, la population exposée (N) comme comprise entre 10.000 et 16.500 travailleurs. Ceci pour 1964.

Une deuxième étape va consister à tenter d'estimer les populations exposées chaque année depuis 1950. Nous disposons, pour ce faire, d'une estimation 1964, soit N travailleurs, des signalements de "benzolismes" en France 1950 à 1963 (tableau XX) et des signalements de benzolismes entre 1960 à 1965 pour la région parisienne (tableau XIX). On peut décomposer les variations de la population exposée en 3 périodes :

- stable de 1950 à 1953, et égale au double de la population exposée en 1965 soit 2 N x 4 = 8 N
- stable de 1960 à 1965 soit N x 6 = 6 N
- décroissante entre 1954 et 1959, passant de 2 N à N soit 1,5 N x 6 = 9 N.

Soit au total, exprimé en années d'exposition - sujets 23 N. Le nombre d'années d'exposition - sujet que nous obtenons dépend de l'estimation de N ; avec les 2 limites que nous avons retenues, il est compris entre 230.000 et 380.000.

On doit objecter à ce raisonnement qu'il est trop strict, et que dans chaque cas particulier, tenant compte du doute sur une éventuelle exposition antérieure, et des difficultés des enquêtes rétrospectives, les leucémies de l'ensemble des peintres au pistolet seront prises en charge comme M.P. - Il faut à ce moment là séparer nos estimations "peintres au pistolet" et reste de la population exposée : - en partant de l'estimation 1965 entre 11.000 et 20.000 peintres, notre estimation en années d'exposition-sujet est comprise entre 176.000 et 320.000 pour les peintres, et pour l'ensemble entre 327 et 547.000.

Si l'on avait admis qu'actuellement, le recrutement d'hémopathies benzéniques se faisait à partir de la moitié et non du tiers des peintres au pistolet, le raisonnement déjà employé conduirait à évaluer la population totale exposée, en années d'exposition-sujet , comme comprise entre 316.000 et 575.000.

Ces calculs ont le grand défaut d'être basés sur des données estimées, puisque non accessibles à la mesure en 1965. Mais cette estimation du nombre de peintres au pistolet à partir du matériel employé, c'est-à-dire à partir de l'étude de circuits commerciaux est la seule possible, et donne au moins un ordre de grandeur : les évaluations minima sont de 230 à 330.000 ; les évaluations maxima de 380 à 575.000 années d'exposition-sujet.

En comparant les mortalités par leucémies
en 1955 : M. 6,1 - F. 4,6 moyenne 5,3 pour 100.000 et
en 1963 : M. 7,4 - F. 6,2 moyenne 6,8 pour 100.000
pour la population moyenne française, et la survenue de 46 décès sur les 52 leucémies benzéniques correspondant au maximum à 575.000 années d'exposition-sujet, c'est-à-dire 8 décès pour 100.000 années d'exposition-sujet, on croit mettre en évidence une augmentation de l'incidence leucémique sur cette population nette, si l'on se tenait à une estimation plus étroite de la population exposée ; mais il ne s'agit justement que d'une estimation...

TRAVAILLEURS DE LA REGION PARISIENNE

REPARTITION PAR COMITES TECHNIQUES 1958 ET 1963

TABLEAU XV

	1958	1963
Métallurgie	780.882	800.412
Caoutchouc,papier carton	54.328	50.328
Livre	86.734	96.837
Textile	26.877	18.547
Vêtements	125.145	102.284
Cuirs et peaux	28.466	23.581
Nombre total	2.682.235	2.919.078

TRAVAILLEURS DE LA REGION PARISIENNE

(en 1962)

QUELQUES CHIFFRES...

TABLEAU XVI

Carrossiers (tôliers, peintres, menuisiers, électriciens)

1.033 entreprises
2.506 salariés
soit : 3.539 travailleurs

Argenteurs et tailleurs en miroir

322 entreprises
2.795 salariés
soit : 3.117 travailleurs

Collage : imperméables et tissus caoutchoutés

36 entreprises
1.052 salariés
soit : 1.088 travailleurs

MORTALITE PAR LEUCEMIE EN FRANCE DE 1954 A 1963

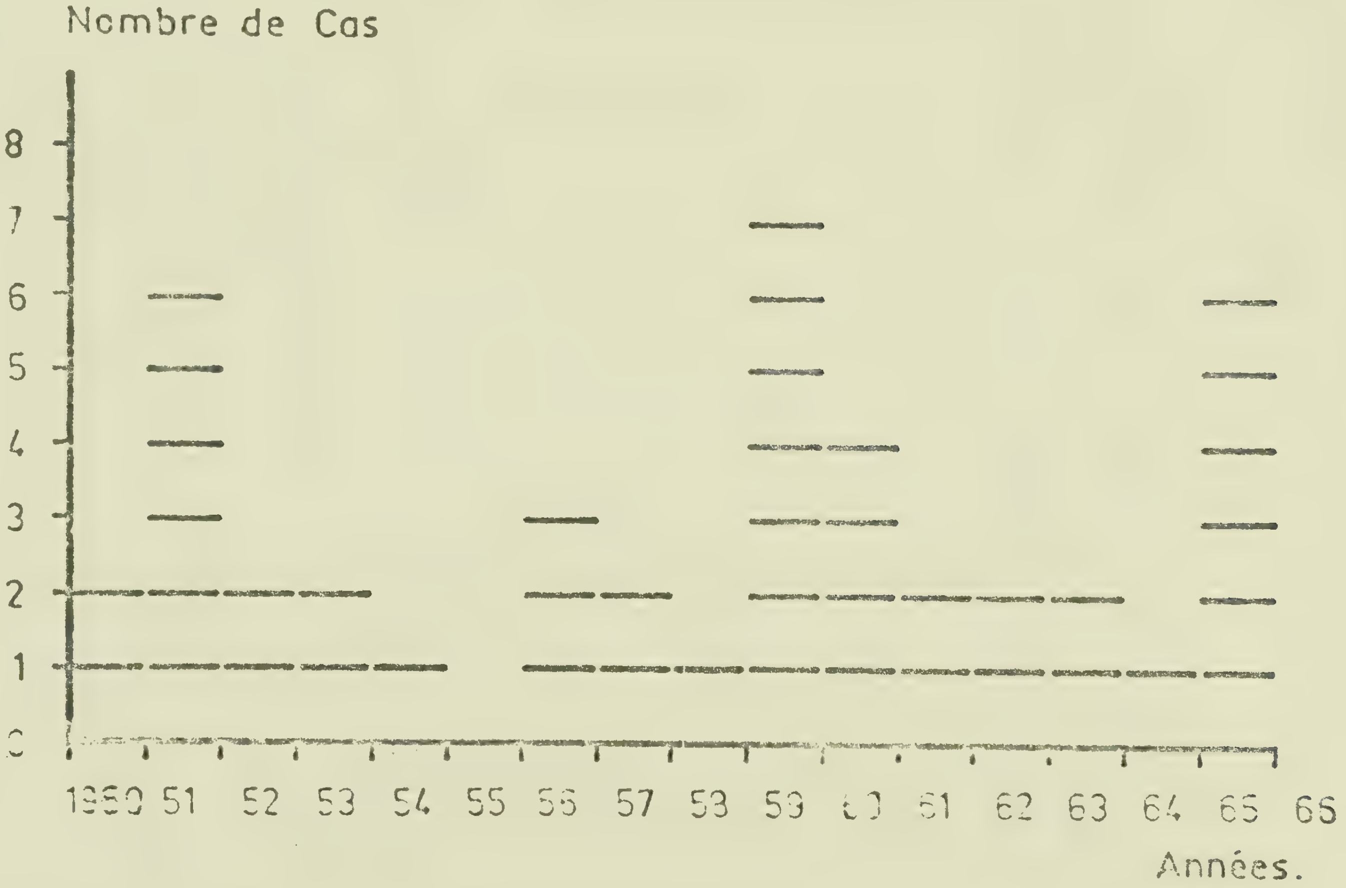
TABLEAU XVII

Année	NOMBRE ABSOLU			TAUX pour 100.000		
	Masculin	Féminin	Ensemble	Masculin	Féminin	Total
1954	1.213	1.029	2.242	5,9	4,6	5,2
1959	1.404	1.334	2.738	6,4	5,7	6,1
1963	1.722	1.520	3.242	7,4	6,2	6,8

TABLEAU XVIII

DECES DES LEUCOSES BENZENIQUES

(Région Parisienne)



EXPOSITIONS BENZENIQUES RETENUES

(REGION PARISIENNE)

TABLEAU XIX

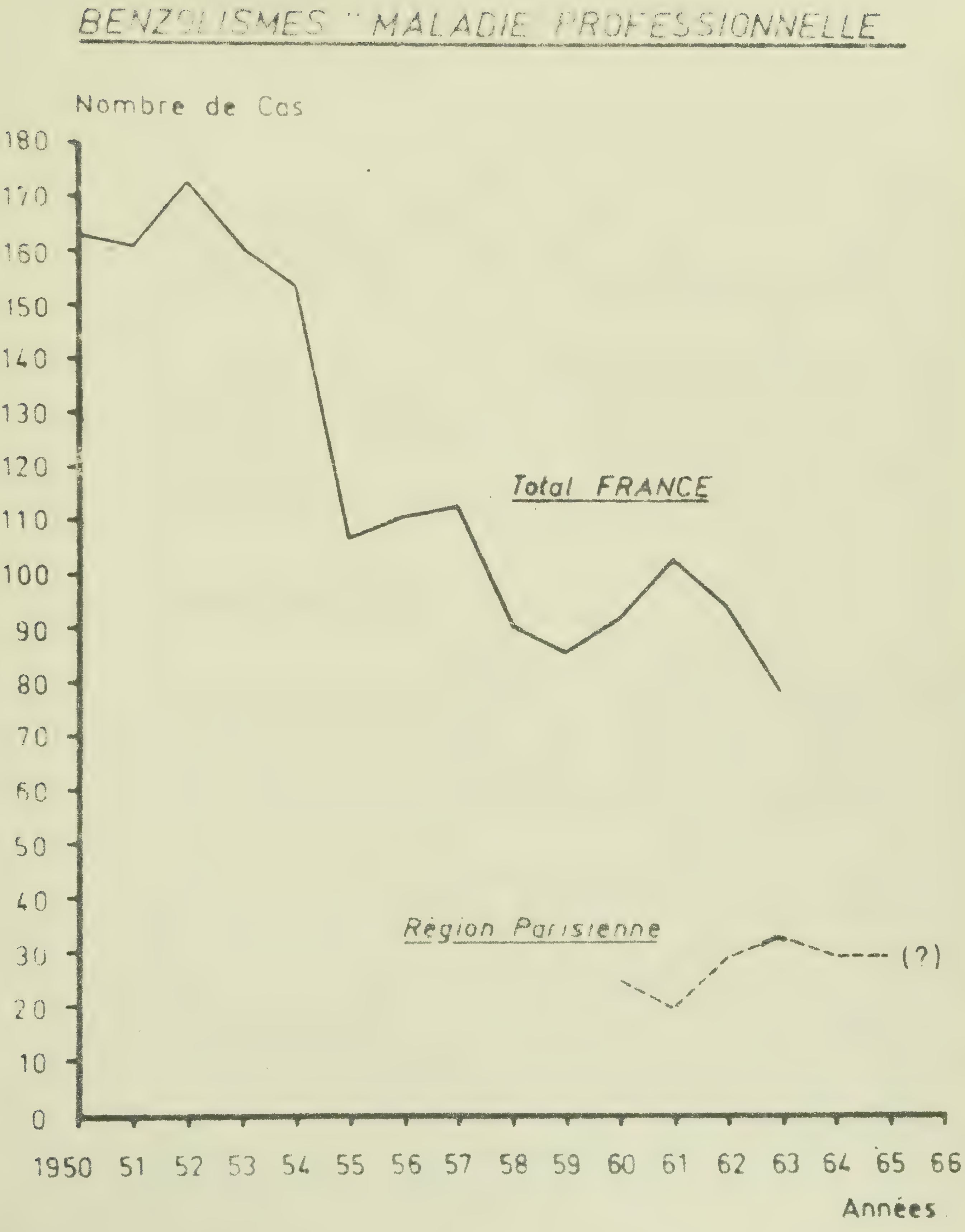
Années	Maladies Professionnelles		Maladies du travail		Accidents du travail "Benzolisme"	
	Féminin	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin	Masculin
1960	9	16	4	13	-	15
1961	10	10	4	12	-	6
1962	15	14	2	15	2	4
1963	15	18	-	12	-	4
1964	12	18	4	1	1	6
1965	9	19	4	19	-	-
	70	95	18	72		
	255					

Moyenne annuelle de 42,5 expositions benzéniques

Maladies du travail = (exposition benzénique reconnue
(tableau pathologique ne correspondant pas au tableau IV

Benzolisme = Accident du travail = intoxications aiguës accidentelles.

TABLEAU XX


BENZOLISMES " MALADIE PROFESSIONNELLE
Nombre de Cas
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Total FRANCE
Région Parisienne
(?)
1950 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66
Années

B - INFLUENCE DU SEXE SUR LES MANIFESTATIONS DU BENZOLISME

Il est classique d'opposer le terrain électif des leucémies benzéniques, l'homme, à l'âge moyen de sa vie, à celui des aplasies, qui surviendraient plus volontiers chez des femmes jeunes, (J. BERNARD 1950 : 8) Les femmes feraient plus jeunes des atteintes hématologiques différentes ? ...

Une plus grande sensibilité du personnel féminin comme des sujets jeunes est postulée par la législation française. G. CASSAN, au cours d'une intoxication collective découvre des anomalies hématologiques chez la moitié des ouvrières de l'atelier, et insiste dans sa communication sur la sensibilité plus grande du personnel féminin, et maxima de la femme enceinte (1956 : 21).

- SENSIBILITE SELON LE SEXE

La sensibilité selon le sexe a été très rigoureusement étudiée sur le plan expérimental. En 1955, T. HIROKAWA publia une étude sur 16 lapins répartis en 4 groupes, où il avait obtenu une leucopénie par le benzène dans les séries des mâles castrés et femelles. Il concluait à l'importance du facteur hormonal dans la sensibilité à l'intoxication (72).

H. DESOILLE et Col. (38) ont repris ce problème en 1961-1962, avec un protocole expérimental très planifié et une critique statistique particulièrement valable. Insistant sur l'extrême variabilité physiologique de la leucocytose du lapin, ils ne retrouvent de sensibilité particulière liée au sexe ni pour les anomalies des leucocytes, ni pour l'apparition d'anémie. Par contre, la castration protège les deux sexes contre la leucopénie benzénique, et facilite chez le mâle l'apparition d'une anémie. Mais il ne peut être question d'extrapoler du lapin à l'homme, d'autant qu'il semble bien exister chez le rat, une sensibilité plus grande à la leucopénie benzénique du jeune et de la femelle (IKEDA 1964 : 75)

Toute question de sensibilité particulière mise à part, les hémopathies benzéniques ont elles des formes cliniques particulières selon le sexe ?

On trouve dans la littérature italienne récente deux observations de leucémies aiguës chez des femmes, avec un rôle aggravant franc de la grossesse. La malade de G. DE DOMINICUS meurt à 35 ans d'une L.A.M. à forme d'aleucie hémorragique, avec un coup de fouet évolutif en fin de grossesse - (34)R. GALLINELLI publie le cas d'une femme de 30 ans, en aplasie grave, enceinte. Un avortement s'accompagne bientôt d'une amélioration hématologique. Une deuxième grossesse coïncide avec une aggravation. Une leucémie aiguë se démasque bientôt et emporte la malade. GALLINELLI rapproche cette observation de celle d'une femme de 27 ans enceinte et pancytopénique, qui voit son sang se réparer après l'accouchement (62).

- REPARTITION PAR SEXE DES LEUCEMIES BENZENIQUES

Dans ce travail comme dans la littérature, on note une prédominance des leucémies benzéniques chez l'homme.

Mais la signification de ce fait est inconnue. Il pourrait s'agir d'un simple reflet de la population exposée : l'importance des limitations d'embauche, des arrêts, des changements de poste impératifs en cas de survenue d'anomalies hématologiques, fréquents dans une population de femmes en période d'activité génitale, la suppression du risque dans une série de métiers féminins, pourraient permettre de penser que la population exposée est devenue en majorité masculine. Il pourrait s'agir aussi d'une inaptitude des femmes exposées au benzène à déclencher des leucoses, au contraire, d'une extrême sensibilité, la mortalité se faisant au stade d'aplasie, peut-être d'aplasie préleucosique, mais avant que la leucose ne puisse se développer. L'explication la plus vraisemblable fait intervenir les premières et troisième hypothèses.

- REPARTITION PAR SEXE DES "BENZOLISMES"

On ne connaît pas la répartition par sexe des travailleurs exposés aux benzols, non plus que des travailleurs soumis à une surveillance hématologique périodique.

Les seuls documents accessibles sont les relevés des malades pris en charge en maladie professionnelle "benzolisme" dans la région parisienne depuis 1960 (les systèmes de classement des dossiers antérieurs ne permettant pas une exploitation autre qu'individuelle).

Les données ainsi recueillies sont tout-à-fait surprenantes puisque la proportion des sujets des deux sexes est peu différente : 70 femmes pour 95 hommes (tableau XIX). L'étude par année montre des fluctuations mineures de cette répartition par sexe femme/homme :
1960 9/16 - 1961 10/10 - 1962 15/14 - 1963 15/18 - 1964 12/18 - 1965 9/19 (les chiffres 1965 sont provisoires inférieurs de 6 à 7 unités à la réalité).

Les autres données accessibles comportant la répartition par sexe sont les relevés des accidents du travail du benzolisme et des "maladies du travail" où le risque benzolique a été affirmé après enquête sur les lieux du travail mais où l'atteinte pathologique ne fait pas partie du tableau légal du benzolisme, ce pour la même région et la même période (tableau XIX).

L'examen de ces chiffres montre la massive prédominance des hommes dans ces deux rubriques. On conçoit facilement que les métiers et les postes de travail soient différents, que certains métiers particulièrement pénibles ne soient faits que par des hommes, et qu'ainsi les accidents du travail soient plus fréquents chez eux. (De la même manière, il y a une majorité féminine dans la teinturerie, ou les cuirs et peaux). Mais la prédominance masculine massive dans ces deux dernières rubriques interdit d'interprêter la relative égalité des sexes dans les benzolismes reconnus en M.P. comme témoignant d'une même proportion de deux sexes dans la population exposée.

La comparaison de la population ayant eu une hémopathie benzénique, et de la population des leucémies benzéniques est donc tout-à-fait étonnante. La relative égalité dans la répartition par sexe des hémopathies simples (1960 à 65) contraste avec la prédominance masculine des leucémies. Le caractère très limité de notre information sur le sexe des hémopathies benzoliques : à partir de 1960, interdit de tirer une conclusion de ces faits et ne peut appeler qu'à poursuivre l'enquête...

Il faut immédiatement ajouter que lors de nos recherches des cas de leucémies benzéniques, nous avions étudié 19 cas d'aplasies benzoliques faisant discuter une leucémie, et que 17 fois il s'agissait d'un homme. Si il se confirme que la leucémie benzénique se voit chez l'homme d'âge moyen, cela est aussi vrai de l'aplasie benzolique...

C - SIGNIFICATION DES ANOMALIES PRELEUCEMIQUES

Le problème de la signification des anomalies préleucosiques n'est pas propre aux leucémies benzéniques. On peut parler avec M.M. BLOCK et Jean BERNARD, des phases préleucémiques des leucémies (9). L'anémie préleucosique, l'aplasie préleucosique sont déjà en puissance, des leucémies qui se révèleront obligatoirement pour peu que l'évolution ne soit pas interrompue par un accident intercurrent(46).

On peut aussi envisager la transformation d'une aplasie médullaire en leucémie, tout particulièrement quand on assiste à la succession : intoxication médullaire, aplasie, rémission, moelle pauciIeucoblastique. B. DREYFUS et M. BESSIS (1954) sur 17 cas de successions, aplasie-leucémie, retrouvaient 8 fois une origine toxique évoquée au début. G. MARSCHALL (1963) citait 7 observations de ce type, parlait de pathologie de frontière et posait le problème de la définition de la leucémie (95). C'est aussi une observation de ce type que rapporte J. OLMER, l'aplasie étant d'abord rapportée à la prise de Dinitrophénol, avant de se réparer et d'être suivie d'une leucémie (104).

Les difficultés de la définition d'une leucémie à la phase préleucémique sont liées aux imperfections de nos connaissances. On peut concevoir d'appeler "préleucémique" une période où l'examen anatomo-pathologique soigneux de l'ensemble des organes révélerait quelques îlots de cellules anormales. Mais on peut aussi se demander si nous n'avons pas tous, dans l'organisme, quelques cellules anormales prêtes à se multiplier pour peu que les systèmes de défense de l'hôte leur en laissent le loisir. Et dans ce cas, on peut se demander si une insuffisance médullaire toxique ne s'accompagne pas automatiquement d'un relâchement des systèmes de défense laissant se faire la multiplication d'un clone anormal. Les associations ou les successions d'hémopathies malignes sont des arguments à l'appui de cette dernière théorie (Richter).

La fréquence de longues phases d'anomalies préleucémiques dans les leucoses benzéniques est tout-à-fait frappante.

Pour A. DAVID, le rapport entre leucémie et benzène ne peut être accepté qu'après une exposition sévère : 5 ans avec plus de 200 mg/m3 de benzène, et quand la leucose succède à une insuffisance médullaire (33).

A côté des cas de la littérature, et tout particulièrement du malade de R.L. de GOWIN où 15 ans séparent l'aplasie rapportée au benzol et la leucémie, on trouve dans le présent travail une série de faits difficiles à interprèter. Dans l'observation XIV, un grand tableau d'intoxication benzolique, à la fois nerveux, digestif et sanguin avec pancytopénie précède l'installation aiguë d'une leucémie évoluant ultérieurement comme une leucémie lymphoïde chronique. Huit leucémies aiguës sont précédées de 3 à 6 ans par des troubles que tout sur le moment permet de rattacher à l'intoxication benzolique.

Faut-il penser que tout ceci n'est que coïncidence ? On doit à ce propos citer l'observation d'un malade suivi pendant 3 ans pour une affection fébrile avec pancytopénie, pris en charge sur le plan médico-légal comme M.P. benzolique, après de multiples explorations et 7 hospitalisations en milieu spécialisé, et qui était en fait atteint d'une lymphogranulomatose maligne, reconnue sur l'examen du tissu d'une compression épidurale.. (XLVI).

De la même façon, on peut toujours penser que la cause d'une éosinophilie, d'une hyperleucocytose, d'une anémie même ait pu échapper aux multiples investigations pendant 4 à 6 ans.

Mais d'une part dans certaines observations, l'intensité de l'exposition benzolique entraînant des signes d'intoxication des 3 séries nerveuse, digestive, et sanguine avec disparition de ces troubles par l'arrêt de travail et l'éloignement du risque, d'autre part le groupement de ces observations où pour 23 leucémies aiguës nous trouvons 7 cas d'anomalies ayant duré 1 fois 3 ans, et pour les autres 4 ans et plus, anomalies "préleucémiques" à la fois plus nombreuses et plus durables que celles que l'on rencontre habituellement dans la littérature, incitent à penser qu'il y a plus qu'une simple coïncidence.

Faut-il admettre que le futur leucémique est déjà 3 ans ou 6 ans avant sa maladie, sensibilisé, fragilisé, particulièrement exposé à faire pour une intoxication minime une grande atteinte hématologique déficitaire ?

Une telle conception expliquerait bien que l'on évoque au début d'une notable fraction des aplasies préleucémiques une intoxication médullaire par un toxique hématologique.

Mais dans le cas particulier du benzolisme, si l'on peut concevoir une sensibilisation hématologique par une future leucose, on comprend mal la fragilité simultanée nerveuse et digestive.

Faut-il enfin plutôt envisager l'hypothèse qu'une atteinte toxique non spécifique de la moelle entraîne une multiplication brutale du risque leucémique ?

Cette hypothèse permet de garder une interprétation unique, simple, purement toxique, des premières anomalies hématologiques observées durant l'intoxication benzolique, quel que soit le devenir des malades. Elle cadre bien avec les atteintes toxiques polyviscérales à la fois sanguines et digestives. Elle représente l'homologue de l'interprétation des faits observés après irradiation, où l'on distingue bien les atteintes déficitaires immédiates, liées à la dose reçue, et à plus long terme et sur l'ensemble de la population une augmentation de l'incidence leucémique, l'apparition individuelle des cas se faisant au hasard (28).

CONCLUSION

Nous avons rassemblé 44 observations de leucémies benzéniques survenues depuis 1950, soit 7 femmes et 37 hommes, 13 leucémies myéloïdes chroniques, 8 leucémies lymphoïdes chroniques et 23 leucémies aiguës.

L'ensemble des leucémies benzéniques de la Région Parisienne pour ces 16 dernières années en comptant les cas déjà publiés, est de 50 cas, dont 7 femmes : soit 16 leucémies myéloïdes chroniques, 10 leucémies lymphoïdes chroniques et 24 leucoses aiguës.

Ces leucémies sont remarquables par l'existence d'anomalies préleucémiques, et par leur caractère souvent pauci-leucocytaire ou pauci-leucoblastique. Ces anomalies pré-leucosiques frappent par leur nombre, leur durée, et leur mode évolutif tout-à-fait particulier avec un enchaînement progressif d'une hémopathie benzénique bénigne toxique, puis d'une leucose, sans souvent que l'on puisse dire à partir de quand l'anomalie toxique devient maligne. Ceci rejoint le problème très général des anémies ou des aplasies pré-leucémiques.

L'étude des conditions de survenue des intoxications benzéniques montre que, si les risques ont diminué dans de nombreuses activités, un danger réel persiste, avant tout dans certaines branches de la métallurgie ou de l'industrie chimique. Les efforts de prévention doivent être poursuivis sans relâche, à la fois sur le plan technique (amélioration des installations, et obtention de solvants de remplacement réellement exempts de benzène) et sur

le plan de la législation : exigences plus strictes, moins de 1 p. 100, pour les tolérances en benzène de ces solvants, élaboration d'une doctrine de la médecine préventive du sujet sain, permettant la prise en charge des contrôles ou des traitements prophylactiques des sujets reconnus comme inaptes et ayant changé de poste de travail.

Une tentative d'abord statistique a mis en évidence la pauvreté et le caractère fragmentaire de notre documentation. Estimant le nombre de peintres au pistolet comme compris entre 11.000 et 20.000, d'après le matériel professionnel vendu chaque année, et à un tiers celui des peintres exposés à un risque benzénique (entre 4.000 et 6.600), considérant d'autre part qu'ils constituent les deux cinquièmes de la population exposée (63 sur 165), on aboutit à une estimation de 230 à 575.000 années d'exposition -sujet pour la période considérée. L'incidence leucémique constatée ici apparaît nettement supérieure à celle de l'ensemble de la population. Mais ces comparaisons sont grossières, sujettes à critiques, et ne tiennent pas compte de l'âge. A l'échelon d'un groupe professionnel très précis : collage de vêtements imperméables, l'incidence leucémique apparaît très franchement supérieure à celle de l'ensemble de la population.

Le rôle du sexe dans la leucémie benzénique de l'homme n'est guère éclairé par notre étude. On ne peut que constater l'importante prédominance de leucémies chez les hommes, et l'opposer aux hémopathies constatées entre 1960 et 1965 où la répartition par sexe est presque égale.

Même si l'on met en doute la valeur de l'estimation statistique que nous avons tentée, il reste que l'on a peu l'habitude de voir, dans une série continue de leucémies une telle proportion d'anomalies préleucosiques, ou à l'échelon individuel, l'enchaînement d'une pancytopénie puis d'une leucémie lymphoïde chronique ou d'anomalies évoluant pendant 3 à 6 ans, avant d'évoluer comme des leucémies aiguës.

On ne peut hésiter qu'entre deux hypothèses : soit le benzène modifie la symptomatologie des leucémies dites "naturelles", et rend plus expressive une phase de leucémie occulte, soit les lésions médullaires de l'intoxication benzénique constituent un véritable état préleucémique avec, à la fois, augmentation de l'incidence leucémique, et modification de la symptomatologie des leucémies constituées.

*   *

*

C'est sur un programme de travail que cette étude se termine. En effet, une tentative d'interprétation statistique amène à des conclusions qui seraient extrêmement importantes si on pouvait les retrouver à partir d'éléments mesurés, et non estimés, ou du moins à partir d'estimations abordant le problème différemment, et recoupant les estimations précédentes.

Ce travail se poursuit actuellement en collaboration avec les médecins inspecteurs du travail de la région parisienne. On devrait, dans quelques années, pouvoir confronter annuellement les risques benzéniques estimés comme notables au niveau des entreprises, les atteintes hématologiques prises en charge en maladie professionnelle, enfin les leucémies benzéniques en en connaissant les répartitions par sexe.

Une difficulté nous a navrés, c'est dans le cadre de l'Assistance Publique que les dossiers de ces leucémiques sont le moins longtemps conservés, et les plus difficiles à exploiter. Ce travail n'a été possible que parce que -au départ- nous disposions des pièces médicales de dossiers médico-légaux. Nous avons pu consulter tel dossier médical conservé depuis 10 ans dans une structure hospitalière privée, et nous heurter dans un grand hôpital parisien, à des archives détruites cinq ans après leur constitution ... Les progrès dans des études comme celle-ci supposent d'abord un changement de tradition dans la conception des archives médicales hospitalières.

Vu, le Président de Thèse
Jean BERNARD

Vu, le Doyen de la Faculté
C. BROUET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1 - AGUIRRE M. et Coll.
A new case of histiomonocytic reticulosis caused by benzol.
Rev. Clin. Esp., 1964, 94, p. 229 (en espagnol).

2 - ALBAHARY C.
Les méfaits sanguins et médullaires du benzolisme chronique.
Le Bulletin Médical, 1951, 18, p. 401.

3 - ALBAHARY C., MARTIN S.,
Problèmes hématologiques posés par quelques maladies professionnelles.
Nouv. Revue Fr. Hématologie, 1962, 2, p. 230.

4 - Benzolisme - Réglementation.
Syndicat Général des Industries des Goudrons et Benzols. Paris 1963.

5 - BERNARD J.
Les leucémies benzéniques.
Entretiens de Bichat, 1951, p. 231.

6 - BERNARD J.
Polyglobulies et leucémies provoquées par des injections intra-médullaires de goudron.
Annales de Médecine, 1936, 40, p. 373.

7 - BERNARD J.
Sur la benzénémie.
Le Sang, 1953, 24, p. 21.

8 - BERNARD J. et BRAIER L.
Proceeding of the 3 rd. Congress of the Int. Soc. of Hemato.
1950, p. 251.

9 - BLOCK M., JACOBSON L.O., BETHARD W.F.
Préleukemic Acute Human leukemia.
J.A.M.A. 1 953, 152, p. 1018.

10 - BODWITCH M. et Coll.
Chronic Exposure to Benzene (Benzol).
Jour. Indust. Hyg. and Toxicol., 1939, 21, p. 321.

11 - BOUSSER J.
L'interprétation et la valeur des examens hématologiques dans la prévention du benzolisme.
Informations Médicales de la S.N.C.F., tiré à part, p. 22.

12 - BOUSSER J., ALBAHARY C., TARA S.
Aspects atypiques des leucoses benzéniques.
Arch. Mal. Prof., 1952, 13, p. 20.

13 - BOUSSER J. et GOGUEL A.
Le rôle actuel des substances chimiques et des radiations ionisantes dans l'étiologie des principaux syndromes hématologiques.
(in Sang et Intoxication, Troisième Réunion Nationale de Pathologie Toxique) PARIS 1963.

14 - BRAIER L.
Traitement des leucoses chroniques par le benzène et ses homologues.
Le rôle des donneurs de méthyles.
Le Sang 1953, 24, p. 603.

15 - BRAIER L., BERNARD J.,
Résultats d'une enquête récente sur la prévention du benzolisme par la surveillance hématologique.
Le Sang, 1949, 20, p. 258.

16 - BRAIER L., BERNARD J., BASSET A., BRUYET.
La benzolémie des sujets exposés au risque benzolique.
Le Sang, 1949, 20, p. 262.

17 - BROWNING E.
The latent period in industriel disease.
Trans. Ass. Indust. Med. Off., 1962, 11, p. 161.

18 - BURNET M.
La leucémie en tant que problème de médecine préventive.
New England J. of Med., 1958, 259, p. 423.

19 - CACCURI S.
Hémopathies dans la Toxicologie Industrielle (Rapport)
Congrès International de Méd. du Trav., 1957, I, p. 192

20 - CAMPORESE F.
Le intossicazioni dal benzolo
(les intoxications par le benzène)
Giornale médico della Marca trevigiana
Trévise, Italie, 1962, série 2, vol. 20, n° 3, p. 245.

21 - CASSAN G. et Mlle BARON J.
Utilité de la surveillance hématologique chez les ouvriers exposés au benzolisme.
Arch. Mal. Prof., 1956, 17, p. 602.

22 - CAVIGNEAUX A.
Les intoxications confirmées.
Cah. Méd. Interprof., 1962, 2, p. 28.

23 - CAVIGNEAUX A. et Coll.
Les statistiques de la Sécurité Sociale concernant les affections sanguines d'origine professionnelle.
Troisième Réunion Nationale de Pathologie Toxique ; Sang et Intoxications. Paris 1963 p. 127.

24 - CLEMMESEN J.
Statistical studies in the Aetiology of malignant neoplasms.
Acta Patho et Microbio Scandinavica Supplementum 1965, I, p. 174.

25 - CONCA L.G., MALTAGLIATI A.
Etude de l'absorption transcutanée du benzol.
Med. Lavo. 1955, 110, p. 194.

26 - Conseil de l'Europe.
Possibilité de Remplacement des benzols par des dissolvants moins toxiques.
Strasbourg, 1962.

27 - COSCIA C.G., PERRELLIG., MEO G.
Clinical aspects of blood disease caused by benzene.
Folia Med., 1963, 46, p. 791.

28 - CRONKITE E.P.
Evidence for radiation and chemicals as leukemogenic agents.
Arch. Environ. Health, 1961, 3, p. 297.

29 - CURLETTO R. and CICONALI M.
Sull'emopatica benzolica
Med. di. Lavoro, 1962, 53, p. 505

30 - CULTRERA G. et Coll.
Erythrokinetic studies with Fe 59 and Cr 51
Benzolic Myelopathy.
Minerva Med. 1964, 55, p. 3895 (It)

31 - D'ANGELO V. et FOCARDI L.
Processus immunitaires dans l'intoxication expérimentale par le benzol.
Note I : comportement du pouvoir complémentaire du sérum natif.
Lavoro Umano, 1963, 15, p. 326.

32 - DARDENNE P.
A propos du benzolisme chez les travailleurs à domicile.
Arch. Mal. Prof., 1953, 14, p. 516.

33 - DAVID A.
Assessment of occupational leukemia in subjects exposed to benzene.
La détermination du caractère professionnel de la leucémie chez des personnes exposées à l'action du benzène. (en Tchèque...)
Prac. Lek. 1964, 16, p. 31

34 - DE DOMINICUS G. et BUCCINI G.
Contributo clinico allo studio delle emopatie da idrocarburi benzenici e problemi di prevenzione.
Minerva Med. 1963, 54, p. 3524.

35 - DE GOWIN R.L.
Benzene exposure and aplastic anemia and leukemia 15 years later.
J.A.M.A. 1963, 185, p. 748.

36 - DELORE P., and BORGOMANO C.
Leucémie aiguë au cours de l'intoxication benzénique : sur l'origine toxique de certaines leucémies aiguës et leurs relations avec les anémies graves.
J. de Med. de Lyon, 1928, 9, p. 227.

37 - DERVILLEE P., DESOILLE H., TRUFFERT L.
Hydrocarbures aromatiques.
Intoxications, Mal. par agents physiques, Pathologie du travail.
Encyclopédie Médico-chirurgicale 16 046 A, 5.

38 - DESOILLE H., PHILBERT M., ALBAHARY C.
Incidences hormonales sur le benzénisme chronique du lapin.
Arch. Mal. Prof., (1961, 22, p. 681.
(1962, 23, p. 209.
(1962, 23, p. 758.

39 - DI GUGLIELMO G.
Eritropatie acuta da benzolismo cronico
Atti Acc. Med. Roma, 1953, 2, 33.

40 - DI GUGLIELMO G.
Les hémopathies aiguës dans le benzénisme chronique : Cinquième Congrès de la Société Internationale d'Hématologie. Le Sang, 1955, 2, p. 244.

41 - DI GUGLIELMO G., IANNACCONE A.
Inhibition of mitosis and regressives changes of erythroblasts in acute erythropathy caused by occupational benzene poisoning.
Congrès International de Medecine du Travail, Helsinki, 1957, III, p. 177.

42 - DI GUGLIELMO G.
Le malattie eritremiche ed eritroleucemiche
Roma. 1962.

43 - DI GUGLIELMO R.
Particolari aspetti clinico-morfologici di alcuni casi di mielopatie da benzolismo.
Rassegna Giue Med., 1959, 15, p. 71.

44 - DI GUGLIELMO G.
Relazione introduttiva alle leucemie acute.
Atti XII Congresso Nazionale Societa Ital. Emat. Bologna, 1954.
Roma, 1955.

45 - DOLL R.
The epidemiological picture.
In. Current Research in leukemia.
Cambridge, 1965.

46 - DUHAMEL G.
Les lésions histologiques de la moelle osseuse à la période initiale de la leucémie aiguë de l'adulte (étude par biopsie de moelle).
Presse Méd., 1965, 39, p. 2211.

47 - DUMORTIER L., NICOLAS G., HOREAU J.
Pancytopénie par intoxication benzolique. Guérison.
Arch. Mal. Prof. 1964, 25, p. 523.

48 - DUPERRIER Y.R.P.
Sur le polymorphisme des hémopathies benzoliques.
Thèse médecine Paris, 1952.

49 - DUVOIR M., DEROBERT L., ALBAHARY C.
Examen anatomo-pathologique d'un cas d'anémie mortelle survenue 20 mois après la cessation du travail dans le benzol.
Le Sang 1942 - 1943, p. 356.

50 - ELKINS, H.B.
Allowable limits of benzene in the air and in biologic media.
13 Congrès Int. M.T. New York, 1960, p. 981.

51 - ELKINS H.B., COMPRONI E.M., PAGNOTTO L.D.
Industrial Benzene Exposure from Petroleum naphta.
II Pertinent physical properties of Hydrocarbon Mixtures.
Amer. Industr. Hygien. Associat. Journal, 1963, 24, p. 99.

52 - ELKINS H.B., PAGNOTTO L.D.
Benzene content of Petroleum solvents
Arch. Indust. Health, 1956, 13, p. 51.

53 - ERF L.A., RHOADS C.P.
The hematological Effect of Benzene Poisoning
The J. of Industrial Hygien and T oxicology, 1939, p. 421.

54 - ESTEBAN J.M.
Benzolisme. Commentaires au sujet de quelques cas d'intoxication.
Signes avertisseurs.
Med. y Segur. Trab., 1964, 12, p. 11.

55 - FABRE R.
Sur les propriétés toxicologiques des constituants des pétroles.
Arch. Mal. Prof., 1960, 21, p. 97.

56 - FABRE R., TRUHAUT R., LAHAM S.
Recherches toxicologiques sur les solvants de remplacement du benzène.
Arch. Mal. Prof., 1960, 21, p. 301.

57 - FOMINA L.G.
A case of chronic benzol poisoning terminated by acute hemocytoblastosis
Probl. Guemat. Pereliv. Krovi., 1962, 7, p. 52 (en russe).

58 - GABOR S.
Modificazioni degli enzimi nel benzolismo.
Med. Lav., 1959, 50, p. 257.

59 - GADRAT J., QUERCY J., FEDOU.
Hémopathie atypique consécutive à une intoxication benzolique chronique.
Arch. Mal. Prof., 1959, p. 295.

60 - GALAVOTTI B., TROISI F.M.
Erythro-leukemic myelosis in benzene poisoning.
Brit. J. Indust. Med., 1950, 7, p. 79.

61 - GALL E.A.
Benzene poisoning with bizarre extra medullary hematopoiesis.
Arch. Pathol., 1938, 25, p. 315.

62 - GALLINELLI R., TRALDI A.
L'emopatia benzenica. Tre casi di benzolismo cronico di cui due mortali (leucemia acuta, panmieloftisi acuta).
Med. del Lavoro, 1963, 54, p. 169.

63 - GERVAIS P., BOURDON J., FOURNIER E., GAULTIER M.
Réflexions critiques concernant certaines méthodes biochimiques de surveillance des sujets soumis à un risque hématologique.
Sang et Intoxications. Troisième Réunion Nationale de Pathologie Toxique, Paris, 1963, p. 199.

64 - GERASIMOV S.M.
On reparative processes in the hamatopoïetic system after benzene poisoning in experimental conditions.
Gig. Tr. Prof. Zabol, 1964, 8, p. 26.

65 - GONTZEA I. et DIMITRACHE S.
Le besoin en vitamine C des travailleurs exposés au benzène.
Arch. Sc. Physio., 1965, 19, p. 119.

66 - GUASCH J.
Anemia benzolica complicada con leucemia aguda a los seis años de evolución
Sangre, 1959, 4, 2.

67 - GUITON C.R.
Contribution à l'étude des leucoses benzéniques.
Thèse médecine, Paris, 1956.

68 - HADENGUE A.
La prophylaxie du benzolisme
Revue du Praticien, 1952, II, p. 1609.

69 - HANKE J.Z.
Preliminary investigations of prolonged occupational exposure to toxic substances on the level of some serum-enzymes.
Arch. Hig. rada, 1964, 15, p. 57.

70 - HASEGAWA H., SATO M.
Effect of benzene of the catalase activity in blood.
Experimental studies on benzene poisoning.
Bull. Nati. Industr. Health 1959, 2, p. 17.

71 - HAYHOE C.G.J.
Current research in leukemia
Cambridge, 1965.

72 - HIROKAWA T.
Studies on the benzene poisoning by benzols and its homologues.
IV experimental studies on the sexual difference of blood picture.
Jap. J. of Med. Science and Biology.
C.R. Arch. Mal. Prof., 1960, 21, p. 46.

73 - HUE PER W.C., CONWAY W.D.
Chemical carcinogenesis and cancers.
U.S.A., 1964.

74 - HUNTER T.F.
Chronic exposure to benzene (benzol). II the clinical effects.
The Jour. of Industr. Hygiene and Toxicology, 1939, 21, p. 331.

75 - IKEDA M.
Etude de certains enzymes dans l'intoxication par le benzene
J. of Biochem., 1964, 55, n° 3, p. 231.

76 - JIMENEZ DIAZ C., LORENTE L., PANIAGUA G., MORALES M.,
Intoxication benzolique présentant un tableau de réticulose maligne.
Rev. Clin. Esp., 1963, 90, p. 8.

77 - JUSTIN-BESANCON L., PEQUIGNOT H., BARILLON A.
Leucose aiguë survenue 27 ans après exposition aux vapeurs benzoliques.
Semaine des Hôpitaux, 1959, 35, p. 186.

78 - KAHLER H.J., MERKER H.
Chronisch myeloische Leukämie nach Langjährigem Kontact mit Benzol.
Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1961, 86, p. 1135.

79 - KAPLAN H.S.
Possible mechanisms of virus carcinogenisis
Fed. Proceeding, 1962, 21, p. 1.

80 - KINOSHITA Y., TERADA H., et Coll.
A case of myelogenous leukemia suspected to have been caused by benzol poisoning.
Acta haemato Japonica, 1965, 28, p. 85.

81 - KOITE S., KAWAI K., SUGIMOTO H.
Experimental studies en benzene poisoning.
Effect of benzene on the blood and bone marrow in albino rats
Bul. Nati. Inst. Indust. Health (Japon), 1959, 2, p. 1.

82 - KOITE G. KIOURA H., KOIKE S.
Experimental studies in benzene poisoning
IV Effet of benzene on the activity of liver xanthine oxydase.
Bull of the Nation. Inst. of Indust. Health Japon, 1960, 3, p. 11.

83 - KUHLMANN D.
Une intoxication mortelle au benzol dans l'industrie de la chaussure.
Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz, 1959, 9, p. 62.

84 - KUTOBA J. et Coll.
Accidents dus à l'exposition au benzène chez les travailleurs à domicile.
Report of the Institute for Science of Labour, Tokyo, 1960, n° 56, p. 11.

85 - LABADIE P.
L'interprétation statistique des tests hématologiques.
Application au dépistage et à la prévention des maladies professionnelles.
Arch. Mal. Prof., 1958, 19, p. 149.

86 - LAHAM S.
Comparative Metabolism of benzene homologs in the Syrian Golden Hamster.
13e Congrès de M.T. New York, 1960, p. 735.

87 - LARCAN A., PERNOT C., STREIFF F.
A propos de deux cas de leucose aiguë d'étiologie benzolique.
Arch. Mal. Prof., 1963, 24, n° 6, p. 559.

88 - L'EPEE P., LAZARINI H.J.
Sur un cas d'hémopathie benzolique.
Arch. Mal. Prof., 1956, 17, p. 266.

89 - LETAVET A.A.
Scientific principles for theestablishment of the maximum tolerable concentrations of toxic substances in the U.S.S.R.
13e Congrès Int M.T., New York, 1960, p. 983.

90 - LOB M.
Le benzolisme en Suisse Romande. L'intoxication chronique par le benzène.
Rev. Med. Suisse Rom., 1961, p. 857.

91 - LUDWIG H., WERTHEMANN A.
Benzol, Myelopathien.
Journal Suisse de Medecine Schweizerische Medizinische Wochenschrift (Bâle) 1962, 92, p. 378.

92 - MALLEIN-COUTHON M.L.
Contribution à l'étude de l'hématologie du Benzolisme - clinique - prévention
Thèse médecine, Lyon, 1956.

93 - MALLORY T.B., GALL E.A., BRICKLEY W.J.
Chronic Exposure to Benzene (Benzol) III The pathologic Results
Journ. of Indust. Hyg. and Tox., 1939, 21, p. 355.

94 - MARCHAND
Un cas mortel de leucose benzénique.
Arch. Mal. Prof., 1960, 21, p. 576.

95 - MARCHAL G., DUHAMEL G., BILSKI-PASQUIER G.,
Sur les transformations des aplasies médullaires en leucoses aiguës.
Nouv. Rev. Franç. Hémato, 1963, 3, p. 221.

96 - MANGERI S., COLOMBI R., POLLINI G., STROSSELLI E., CORSICO R.
Caratteristiche ed evoluzione dell'emopatia benzolica.
Med. Lavoro, 1965, 56, p. 544.

97 - MENARD R.A.
Une nouvelle méthode de détection et du dosage du Phénol et du para crésol dans les urines grâce à la chromatographie en phase gazeuse.
Thèse médecine, Paris, 1964.

98 - MERY A.M. née BODENHEIMER
Contribution à l'étude des facteurs étiologiques des leucémies de l'enfant.
Thèse Médecine, Paris, 1961.

99 - MIEDLER K.J., ARBOR A.
Skin Cancer and Occupation.
Arch. of. Environ Health, 1961, 3, p. 276.

100 - MIESCHER P., WERTHERMANN A., LUDIN H.
Hémopathie ressemblant à une érythromyélose à la suite d'une intoxication par le benzol.
Acta Haematologica, Bâle, 1961,25, p. 308.

101 - MINA LECCA RADU
Les modifications sanguines de la carbo-anhydrase sanguine et des phénol-oxydases leucocytaires dans l'intoxication chronique par le benzène et le monochlorobenzène.
Igiena Bucarest, 1959, 13, p. 231.

102 - NISSEN N.I., OHLSEN A.S.
Erythromyelosis. Morbus Di Guglielmo. Revew and report of a case in a benzene (benzol) worker.
Acta Med. Scandinav, 1953, p. 146.

103 - NUNZIANTE CESARA A., GRANATA A.
Recherches d'hémocytochimie quantitative dans la silicose, le saturnisme, le benzolisme, le sulfocarbonisme et l'oxycarbonisme professionnels.
Arch. Mal. Prof., 1957, 18, p. 412.

104 - OLMER J., CASANOVA P., MURATORE R., CARCASSONNE Y., OLMER R.J.
Aplasie médullaire par dinitrophénol avec rémission complète suivie de leucose aiguë.
Nouv. Rev. Fran. Hémato., 1965, 5, p. 518.

105 - PAGNOTTO L.D., ELKINS H.B., BURGSCH H.G., WALKLEY J.E.
Industrial benzene exposure from petroleum naphta. In Rubber coating Industry.
Am. Ind. Hyg. Assoc., J., 1961, 22, p. 417.

106 - PAOLETTI C.
Mesure par le Chrome radio-actif de la durée de vie des hématies de lapins normaux et de lapins intoxiqués par le benzène.
Bull. Soc. Phar., Bordeaux, 1955,p. 94.

107 - PARDON N.
Enquête sur 10.000 numérations pour risque benzolique.
Arch. Mal. Prof., 1956, 17, p. 434.

108 - PARKE D.V., WILLIAMS R.T.
Studies in Detoxication : the metabolism of benzene ; formation of Phenylglycuronide and phenylsulphuric acids from (C 14) benzene ; metabolism of (C 14) phenol.
Biochem J., 1953, 54, p. 231.

109 - PATERNI T., TEODORI S., and DOTTA F.
Emopatia benzolica : contributo clinico (eritromielopatia aneritremica) e cocetti generali.
Policlinico (sez. prat.) 1954, 61, p. 905.

110 - PATERNI L., GERMINI P., DOTTA F.
Emopatia benzolica nel ratto, mielosi tipo leucemico ed eritremico, influenza della splenectomia, origine estiocitaria dei granulociti a nucleo anulare.
Haematologica, 1954, 38, p. 283.

111 - PENATI F. and VIGLIANI E.C.
Sul problema delle mielopatie aplastiche, pseudoaplastiche e leucemiche da benzolo.
Rassegna Med. Indust., 1938, 9, p. 345.

112 - PIGUET H.
Hémopathies toxiques
Clinique (Paris), 1964, 59, p. 459

113 - POINSO R., BONDIL J.N., et RUF G.
Leucose lymphoïde benzénique
Societ. Med. Hop. Paris, Bulletin et Memoires, 1954, 70, p. 1.

114 - POLLINI G., COLOMBI R.
Les chromosomes humains dans l'intoxication chronique par le benzol
Comm n° 332 au XIVe Congrès Int. Med. Trav., Madrid, 1963, 3, p. 1100.

115 - POLLINI G., COLOMBI R.
Il danno chromosomico medollare nell'anemia aplastica benzolica
Med. del Lavoro, 1964, 55, p. 241.

116 - POLLINI G. et COLOMBI R.
Lymphocyte chromosome damage in the benzene blood disease.
Med. Lavoro, 1964, 55, p. 641.

117 - POLLINI G., COLOMBI R.
Le resistenze osmotiche leucocitarie nell'intossicazione cronica da benzolo.
Med. Lavoro, 1963, 54, p. 637.

118 - RADDI R., D'ANGELO V., BELLI R., GIULIANI V.
Processi immunitari nell' intossicazione sperimentale da benzolo.
Nota II Comportamento del potere del sangue in toto.
Lavaro Unano, 1963, 15, p. 368.

119 - RAMOS RICART M.
Hematologica ; in Colloquio sobre el benzolo
Med. y Seg. del Trabajo VI, 1960, p. 47.

120 - RONDANELLI E.G., GORINI P., COLOMBI R.
Anomalia citochimica del citoplasma eritroblastico in casi di anemia da benzolismo cronico.
Haematologica, 1957, 42, p. 1483.

121 - RONDANELLI E.G., GORINI P., MAGLIULO E., VANNINI V., FIORI G.P., PARMA A.
Benzene induced anomalies in mitotic cycle of living erythroblasts.
IX Congreso de la Sociedad Europea de Hematologia Lisboa Agosto 1963
Sangre (Barc), 1964, p. 342.

122 - SAITA G.
Evolution du tableau hématologique chez un groupe d'ouvriers de rotogravure ; pendant 2 ans après une grave intoxication benzolique.
Arch. Mal. Prof. 1957, 17, p. 195.
Med. Lav., 1955, 46, p. 594

123 - SAITA G.
Mielosi aplastica e successiva mielosi leucemica, leucopenica, provocata dal benzolo.
Med. d. Lavaro, 1945, 36, p. 143

124 - SAITA G. PERINI A.
Su due casi di benzolismo nel lavaro domiciliare : mielosi aplastica tardiva nella mache, mielosi aplastica nella piccolo figlia.
Med. Lav., 1958, 49, p. 442.

125 - SAITA G. VIGLIANI E.C.
Sull'azione leucemogena del benzolo.
Med. del Lavoro, 1962, 53, p. 581.

126 - SATO M. et HASEGAWA H.
Experimental studies en benzene poisoning III Effects of benzene on erythrocytes endosoma of rat.
Bull. of the Nation. Inst. of Indust. Health Japon, 1960, 3, p. 1.

127 - SCHONEN BERGER E.
De nouveaux cas de benzénisme dans l'horlogerie suisse.
Journal Suisse de Médecine, Bâle, 1963, 93, p. 1469

128 - TARA S.
Discussion de recherches toxicologiques sur les solvants de remplacement du benzène.
Etude du Cyclohexane.
Arch. Mal. Prof., 1952, p. 482

129 - TARA S., TRUFFERT L., LAMBERTON J.N., DELPLACE Y., CAVIGNEAUX A.
La benzenémie - Etude critique. La négativité de sa valeur diagnostique
Arch. Mal. Prof. 1952, p. 549.

130 - TAREEFF E., KONTCHALOVSKAYA N., et Coll.
Benzene leukemias
Unio. Inter. contra Cancrum Acta, 1963, 19, p. 751

131 - TESINGER J., FISEROVA BERGEROVA V.
Valeur comparée de la détermination des sulfates et du phénol contenus dans l'urine pour l'évaluation de la concentration du benzène dans l'air.
XI Congrès International Médecine du Travail - Vol II, p. 72.

132 - TOLOT F.
Une observation de LA chez un sujet inhalant des homologues supérieurs du benzène (étiquette verte).
Arch. Mal. Prof., 1954, 15, p. 399.

133 - TOLOT F., NEULAT G., MALLEIN M.L.
Une observation de leucose myéloïde dûe aux hydrocarbures benzéniques. Grande latence initiale : surveillance hématologique montrant les phases d'installation de la leucose.
Arch. Mal. Prof., 1961, 22, p. 159.

134 - TOLOT F., SOUBRIER R., BRESSO J.
Aplasie médullaire benzolique retardée.
Arch. Mal. Prof., 1962, 23, p. 833.

135 - TOUGH I.M. et Coll.
Chromosome aberrations and exposure to ambient benzene.
Lancet 1965, 1, p. 684.

136 - TRUHAUT R.
Les méthodes dynamiques d'étude de la toxicité sanguine des solvants industriels. In Sang et Intoxication, 3e Réunion Nationale de Pathologie Toxique, Paris 1963.

137 - TRUHAUT R.
Microdosage spécifique du benzène dans les milieux biologiques.
Arch. Mal. Prof., 1957, 17, p. 221.

138 - TRUHAUT R., PAOLETTI C., BOIRON M., TUBIANA M.
Etudes expérimentales sur la toxicologie du benzène. Modifications de l'érythropoïèse suivies par le fer radio-actif.
Arch. Mal. Prof., 1959, 20, p. 121.

139 - VALLAUD A., RAYMOND V. SALMON P.
L'hygiène et la sécurité dans l'emploi des benzols.
Institut National de Sécurité, Paris, 1964.

140 - VANUCCHI V.
Mielosi acuta da benzolismo cronico con aspetto iniziale di aplasia e aspetto successivo di leucemia o di erithro-leucemia.
Riv. Crit. Clin. Med., 1957, 57, p. 51.

141 - VIGLIANI E.C. and SAITA G.
Leucemia emocitoblastica da benzolo.
Med. de Lavoro, 1943, 34, p. 182.

142 - VIGLIANI E.C. et Coll.
Benzene and leukemia.
New. Eng. J. Med., 1964, 271, p. 872.

143 - WEIL P.E.
Les hémopathies benzoliques.
Paris Médical 1933.

144 - WILLIAMS M.J.
Myeloblastic Leukemia Proceded by Prolonged Hematologic Disorder.
Blood 1955, 10, p. 502.

145 - WIRTSCHAFTER Z.T., BISCHEL M.G.
Reticulo endothelial response to benzene.
Arc. Env. Health 1960, I, p. 18.

TABLE DES TABLEAUX

Pages

I - Leucémies myéloïdes chroniques antérieurement publiées 10

II - Leucémies myéloïdes chroniques de ce travail 11

III - Leucémies lymphoïdes chroniques antérieurement publiées 12

IV - Leucémies lymphoïdes chroniques de ce travail 15

V - Leucémies aiguës benzéniques publiées en 1950 23

VI - Leucémies aiguës publiées entre 1950 et 1965 24

VII - Anomalies préleucémiques durables des leucémies aiguës 25

VIII - Leucémies aiguës de ce travail 26

IX - Expositions benzéniques des leucémies de ce travail 30

X - Leucémies benzéniques de la région parisienne publiées depuis 1950 31

XI - Malades pris en charge en maladie professionnelles " benzolisme " 76

XII - Benzolismes " maladies professionnelles " en France (détails) . . 77

XIII - Exposition benzénique de l'ensemble des leucémies benzéniques de la région parisienne entre 1950 et 1965 78

XIV - Taux de benzène sanguin de 19 leucémies de ce travail 83

XV - Travailleurs de la région parisienne ; répartition par comités techniques 1958 et 1963 105

XVI - Travailleurs de la région parisienne en 1962 : quelques chiffres 106

XVII - Mortalité par leucémie en France 1954 à 1963 107

XVIII - Années de décès des leucémies benzéniques - région parisienne 1950 à 1965 108

XIX - Expositions benzéniques retenues 109

XX - Benzolisme " maladie professionnelle ", évolution en France depuis 15 ans 110

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

MATERIEL

PREMIERE PARTIE : LEUCEMIES BENZENIQUES — Pages

A - LEUCEMIES MYELOÏDES CHRONIQUES 7

B - LEUCEMIES LYMPHOÏDES CHRONIQUES 12

C - LEUCEMIES AIGUËS 16

- Phases pré-leucémiques 18
- Les leucémies aiguës constituées 19
- Etude des leucocytoses de début 19
- Risque benzénique 21
- Données anatomiques 22

D - ERYTHREMIES et ERYTHROLEUCEMIES 27

E - EXPOSITIONS BENZENIQUES DES LEUCEMIES DE CE TRAVAIL 30

F - OBSERVATIONS 32

- Leucémies myéloïdes chroniques I à XIII 33
- Leucémies lymphoïdes chroniques XIV à XXI 42
- Leucémies aiguës XXII à XLIV 47
- Divers XLV à XLVIII 60

DEUXIEME PARTIE : RISQUE BENZENIQUE

A - LES SOLVANTS ET LEURS VAPEURS 63

- Terminologie 63
- Equilibre gazeux en fonction de la concentration . 66
- M.A.C. maximum alluable concentration 66
- Les produits de remplacement des benzols 68

B - REGLEMENTATION OU LES OBLIGATIONS DE L'EMPLOYEUR 69
a) Déclaration 69
b) Réparation 70
c) Prévention 70

C - LE DIAGNOSTIC D'EXPOSITION AU RISQUE BENZENIQUE 73
- Profession et risque benzénique 73
- Benzénémie 79
- Benzénémie de nos leucémies 82
- Autres moyens de dépistage 84

D - LA SURVEILLANCE HEMATOLOGIQUE DU TRAVAILLEUR 86

E - METABOLISME DU BENZENE 89

F - MECANISME DE LA TOXICITE CHRONIQUE HEMATOLOGIQUE DU BENZENE 91
- Anomalies chromosomiques 92

TROISIEME PARTIE : POPULATION EXPOSEE AU BENZENE ET RISQUE LEUCEMIQUE ESSAIS DE CONFRONTATION

A - INCIDENCE LEUCEMIQUE 97
- Groupe des leucémies benzéniques 98
- Groupe des maladies professionnelles " benzolismes" 99
- Groupe des sujets exposés au benzène 99

B - INFLUENCE DU SEXE SUR LES MANIFESTATIONS DU BENZOLISME . . . 111
- Sensibilité selon le sexe 111
- Répartition par sexe des leucémies benzéniques . . 112
- Répartition par sexe des " benzolismes " 113

C - SIGNIFICATION DES ANOMALIES PRELEUCEMIQUES 115

CONCLUSION 118

BIBLIOGRAPHIE 122

TABLE DES TABLEAUX 137